

İLERİ YAŞ MESANE KANSERİ TEDAVİSİNDE RADİKAL SİSTEKTOMİNİN YERİ**THE PLACE OF RADICAL CYSTECTOMY IN TREATMENT OF BLADDER CANCER IN THE ELDERLY**

Ali TEKİN, Feridun ŞENGÖR

Haydarpaşa Numune Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: As the life expectancy increases, population is progressively becoming older. One of the natural results of this is the disproportionate increase in the incidence of bladder cancer seen in the elderly. Significant changes in physiology and comorbidity at older ages may make cancer treatment difficult.

Standard treatment of nonmetastatic invasive bladder cancer is radical cystectomy. However, due to the belief that a major surgical intervention is not suitable in elderly patients they are managed by the alternative conservative methods and even only by palliative care. The results of the population-based prospective data collection studies verify the disparity of practice patterns between younger and older patients with bladder cancer and document that effective treatments are avoided in this age group. Yet, there is strong evidence showing that aggressive treatments may improve survival of these patients. Available literature data suggest that ineffective cancer treatment is the main reason for mortality rather than comorbidity. Many studies published recently demonstrate that radical cystectomy is a safe treatment in advanced aged patients. A general good health status and adequate cardiac and pulmonary functions are important for patient selection for cystectomy. However, more objective criteria are needed for appropriate risk categorization.

Data of current epidemiological and clinical studies suggest that based on age alone radical cystectomy should not be avoided in patients with invasive bladder cancer.

Key words: Bladder cancer, radical cystectomy, elderly, morbidity

ÖZET

Yaşam beklentisinin artmasıyla nüfus giderek daha yaşlı hale gelmektedir. Bunun doğal sonuçlarından biri de insidansı ileri yaşlarda orantısız bir şekilde artan mesane kanserinin daha fazla görülmesidir. Yaşlılıktaki ciddi fizyolojik değişiklikler ve komorbidite kanser tedavisini güçleştirebilir.

Nonmetastatik invaziv mesane kanserinin standart tedavisi radikal sistektomidir. Ancak, sistektomi gibi büyük bir cerrahi girişime elverişli olmadıkları gerekçesiyle yaşlı hastalar çoğu zaman daha konservatif tedavi alternatiflerine yönlendirilmekte yada sadece destek tedavisi verilmektedir. Topluma dayalı prospektif veri toplama çalışmaları, genç ve yaşlı mesane kanserli hastaların tedavi yaklaşımlarında büyük uyumsuzluk olduğunu ve ileri yaş hastaların büyük bir kısmının etkin tedavi seçeneklerinden mahrum bırakıldıklarını doğrulamaktadır. Oysa, bu hastalarda saldırgan tedavilerin sağ kalımı iyileştirebildiğini gösteren güçlü kanıtlar mevcuttur. Mevcut literatür verileri, yaşlı bir hastada asıl öldürücü olanın komorbidite değil, yetersiz kanser tedavisi olduğunu düşündürmektedir. Son zamanlarda yayınlanan bir çok çalışma seçilmiş ileri yaş hastalarda radikal sistektominin güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Sistektomi için hasta seçiminde genel sağlık durumunun iyi olması, yeterli kardiyak ve pulmoner fonksiyonlar önemlidir. Ancak, doğru risk kategorizasyonu için daha objektif kriterlere gerek vardır.

Epidemiyolojik ve güncel klinik veriler, sadece ileri yaş nedeniyle invaziv mesane kanserli bir hastada sistektomiden vazgeçilmemesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, radikal sistektomi, yaşlı, invaziv, morbidite

GİRİŞ

Teknolojik ve tıbbi olanaklardaki gelişmelere paralel olarak yaşam beklentisi gittikçe artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yeni-doğan bir çocuk için ortalama ömür beklentisi neredeyse 80 yıldır. Bugün için gelişmiş batılı ülkelerde >65 yaş popülasyonunun toplam nüfusa oranı

%15 civarındadır ve 2020 yılında %20'yi aşması beklenmektedir. İki bin yılında 34.7 milyon olan > 65 yaş nüfusun 2030 yılı itibarıyla ikiye katlanarak 70 milyonu aşması hesaplanmaktadır. Yaşlı olarak nitelendirilen bu insanlar bugün eskiye göre daha uzun yaşam beklentisine sahiptir. Bu, ileri yaşlarda karşılaşılabilecek sağlık sorunları ile uzun süre

mücadele etme zorunluluğu anlamına gelmektedir. ABD’de 65 yaşına ulaşmış bir kişinin ortalama 17 yıl daha yaşaması öngörülmektedir¹. Bu nedenle, bazı yazarlar yaşlılık sınırının artık daha yukarılara çekilmesi gerektiğini savunmaktadır².

Nüfus yaşlanmasının doğal sonuçlarından biri de insidansı ileri yaşlarda orantısız bir şekilde artan mesane kanserinin daha fazla görülmesidir. Mesane kanseri için ilk başvuru yaşı ortalama 69 olmakla birlikte görülme sıklığı giderek artar ve 80’li yaşlarda tepe noktasına ulaşır. Mesane kanseri 85 yaş ve üzeri grupta 65-69 yaş grubuna göre 2 kat fazladır. ABD’de 2002 yılında mesane kanseri tanısı koyulan hastaların %40’ı 70 yaş üstüdür^{3,4}. Fakat, tüm bu istatistiksel verilerle tezat oluşturacak şekilde bu hastaların ancak küçük bir kısmı aktif tedavi programlarına dahil edilmekte ve önemli bir kısmı yetersiz tedavi edilmektedir⁵.

Ülkemizdeki nüfus yaşlanması açısından bugünkü eğilim devam ederse yakın gelecekte Türkiye’de yaşlı nüfus oranı açısından batı ülkelerine benzer bir tablo ortaya çıkacak ve ürologlar bugünkünden daha fazla sayıda ileri yaş mesane kanserli hasta tedavisi yapmak zorunda kalacaklardır.

Nonmetastatik invaziv mesane kanserinin standart tedavisi radikal sistektomidir. Sistektomi hastaların fizyolojik rezervlerini zorlayacak büyük bir cerrahi prosedürdür. Büyük bir cerrahi girişime elverişli olmadıkları gerekçesiyle yaşlı hastalar çoğu zaman daha konservatif tedavi alternatiflerine yönlendirilmekte yada sadece destek tedavisi verilmektedir. Toplumaya dayalı prospektif veri toplama çalışmaları, genç ve yaşlı mesane kanserli hastaların tedavi yaklaşımlarında yaşlıların aleyhine büyük uyumsuzluk olduğunu ve ileri yaş hastaların büyük bir kısmının etkin tedavi seçeneklerinden mahrum bırakıldıklarını doğrulamaktadır⁵. Oysa, bu hastalarda saldırgan tedavilerin sağkalımı iyileştirebildiğini gösteren güçlü kanıtlar mevcuttur⁶. Mevcut literatür verileri, yaşlı bir hastada asıl öldürücü olanın sistektomiden çok yetersiz kanser kontrolü olduğunu düşündürmektedir⁵⁻⁷. Son zamanlarda yayınlanan bir çok çalışma seçilmiş ileri yaş hastalarda radikal sistektominin düşük morbidite ve mortaliteye sahip güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir^{2,6-15}.

Yaşlı fizyolojisi kendine has özellikler taşır ve kanserle daha iyi mücadele edebilmek, onkolo-

jik tedavi ile ilişkili istenmeyen yan etkileri önlemek veya tedavi edebilmek için her şeyden önce bu hasta grubunda ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerin çok iyi bilinmesi gereklidir³.

Yaşlılıkta ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler: Yaşlanma ile fizyolojik rezervde azalma ve bir çok hayati organ ve sistemlerin fonksiyonlarında önemli kısıtlanmalar meydana gelmektedir. Herhangi bir komorbidite varlığında bu daha da ağırlaşarak hastaların büyük cerrahi prosedürlerle başa çıkmasını güçleştirmektedir³. Yaşlanma ile ortaya çıkan bazı önemli organlardaki değişiklikler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Yaşlanma ve fizyoloji

| |
|--|
| Kalp-damar Kardiyak output 25 yaşından sonra yılda %1 azalır. Önemli organlarda perfüzyon azalır. |
| Akciğer Pulmoner kompliyansa azalma (alveolar septa kaybı) Pulmoner difüzyon kapasitesinde azalma Ventilasyon-perfüzyon oranında bozulma |
| Böbrek Nefron sayısı ve korteks hacminde kayıp Böbrek kan akımı azalır Glomerüler filtrasyon hızı azalır |
| Gastrointestinal Esofagus peristaltizmi azalır Mide boşalması yavaşlar (ilaç emilimi ve metabolizması değişir) |
| Karaciğer Hepatik kan akımında %40 azalma Hepatosit onarım yeteneği zayıflar Hepatik enzim aktivitesi azalır |
| Kemik iliği Progresif involusyon Kök hücre fonksiyonu aksar Hemoglobin düzeyi düşer Rezerv azalır Kan kaybına cevap yavaşlar Kanda lenfosit sayısı azalır |
| Santral Sinir Sistemi Sinir dokusunda azalma Davranış değişiklikleri ve kavrama yeteneğinde zayıflama |
| Diğer Protein sentezi ve yıkımı yavaşlar İnsülin resistansı gelişebilir. Lipid metabolizması değişir |

Mesane kanserinin etiolojisinde önemli yer tutan sigara, kalp-damar sistemini ve akciğer fonksiyonlarını daha da kötüleştirir. Kanser ve diğer komorbidite bu olumsuz değişiklikleri daha da ağırlaştırabilir.

İleri yaş hastada sistektomi ürologlar için zor bir konudur. Bu hastaların çoğunda beslenme yetersizliği, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve şeker hastalığı gibi komorbidite durumlarından bir yada birkaçı birlikte mevcuttur³. Geleneksel yaklaşım bu hastalara sistektomi yerine daha konservatif yöntemler olarak eksternal radyoterapi (tek başına veya kemoterapi ile birlikte), radikal TUR (tek başına veya kemo/immünoterapi ile birlikte) veya sadece destek tedavisi verilmesidir. Ancak birçok araştırmacı seçilmiş ileri yaş hastalarda da sistektominin güvenli bir şekilde yapılabileceğini göstermiştir.

Wood ve ark. ≥ 70 yaş (ortalama 75) 38 hasta ve daha genç 98 olgunun sistektomi sonuçlarını karşılaştırmışlar ve hastanede yatış süresi, morbidite ve mortalite açısından her iki yaş grubunu benzer bulmuşlardır¹³.

Benzer şekilde Rosario ve ark. da radikal sistektomi sonuçlarını yaş gruplarına göre (< 70 ve ≥ 70 yaş olmak üzere) karşılaştırmalı olarak yayınlamışlardır. Preoperatif komorbidite ve cerrahi morbidite yaşlı grupta daha fazla olmasına rağmen, ameliyat sonrası ölüm genç hasta grubunda %3, yaşlı grupta ise %0 rapor edilmiştir⁸.

Leibovitch ve ark. da invaziv mesane kanserli ardışık 132 olgunun 70 yaşından genç 69 hastanın tümüne ve ≥ 70 yaş 63 hastanın 42'sine radikal sistektomi, hastalık evresi ve sağlık durumu açısından benzer 21 olguya da alternatif tedaviler (TUR± intavezikal/sistemik kemoterapi, eksternal radyoterapi,

parsiyel sistektomi veya destek tedavisi) uygulamışlardır. Bir yıllık mortalite, sistektomi grubunda genç ve yaşlı hastalarda benzer (sırasıyla %9 ve %14) iken alternatif tedavi uygulanan yaşlı hasta grubunda %86 rapor edilmiştir. Alternatif tedavi grubunda ölüm nedeni daha çok obstrüktif üropati ve sepsis olmuştur⁹. Bu sonuçlara dayanarak yazarlar, yaşlı hasta popülasyonunda sadece yaş nedeniyle sistektomiden vazgeçilmemesi gerektiğini savunmuşlardır.

Stroumbakis ve ark. Memorial Sloan Kettering Cancer Center'da gerçekleştirilen 80 yaş ve üzeri (80-87) invaziv mesane kanserli 44 olguya ait radikal sistektomi sonuçlarını gözden geçirmişlerdir¹². Hastaların %77'sinde ciddi komorbidite vardır ve %21'inde 24 saatten daha uzun yoğun bakım, %66'sında ameliyat sonrası yeniden hastanede kalış ihtiyacı olmuştur. Cerrahi morbidite %51, mortalite %4.5'tir. Ortalama Karnofsky performans skoru ameliyat öncesi 72.5, üçüncü ay sonunda ise 67.5 olarak kaydedilmiştir. Ortanca sağ kalım 25 ay hesaplanmıştır.

Bir diğer çalışmada Soulie ve ark., Almanya ve Fransa'dan 2 akademik merkezde gerçekleştirilen 75 yaş ve üzeri toplam 73 hastanın sistektomi sonuçlarını rapor etmişlerdir¹³. Ameliyat öncesi risk kategorizasyonu *American Society of Anesthesiologists* (ASA) sınıflaması ile yapılmıştır ve hastaların %97'si ASA 2-3 olarak sınıflanmıştır. Ortalama yoğun bakım süresi 12 gün, hastanede yatış süresi 34 gün, morbidite perop, ameliyat sonrası erken ve geç dönemde istenmeyen yan etki ve cerrahi mortalite sırasıyla %38, %47, %16 ve %3 olarak rapor edilmiştir. Aynı süre içinde sadece 12 düşük yaşlı hastaya radikal sistektomi yapılamamış ve alternatif tedaviler uygulanmıştır.

| Çalışma | Hasta sayısı | Ort. yaş | Ort. has. yatış (gün) | Morbidite (%) | Mortalite (%) |
|-------------------------------|--------------|----------|-----------------------|---------------|---------------|
| Zincke ¹¹ | 83 | 19 | 22 | 47 | 5 |
| Wood ve ark. ¹⁴ | 38 | 75 | 14 | 34 | 5 |
| Soulie ve ark. ¹³ | 73 | 79 | 34 | 47 | 3 |
| Figueroa ve ark. ⁹ | 404 | 74 | 11 | 44 | 3 |
| Chang ve ark. ¹⁶ | 44 | 78 | 7 | 27 | 0 |
| Zebic ve ark. ¹⁵ | 53 | 79 | 28 | 40 | 8 |

İleri yaş hastada sistektomi ile ilgili en kapsamlı çalışmalardan biri *University of Southern California*'dan Figueroa ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır⁹. Araştırmacılar invaziv mesane kanseri nedeniyle sistektomi yapılan yaşlı (≥ 70 yaş) 404 hasta ve daha genç (<70 yaş) 762 olguya ait sonuçları karşılaştırmışlar ve cerrahi morbidite, hastanede yatış süresi, erken ve geç mortalite ve kanser nüks hızını iki grupta benzer bulmuşlardır. Genel mortalite bu geniş seride oldukça düşük olup, yaşlı grupta %2.8, genç grupta %2.2 rapor edilmiştir. İlginç olarak 80 yaş ve üzeri 52 hastada perioperatif hiç ölüm rapor edilmemiştir. Sistektomi için genel olarak sağlıklı, yeterli kardiyak ve pulmoner fonksiyonlara sahip hastaları seçtiklerini vurgulamak gerekir. Aynı merkezden Clark ve arkadaşları bu kez sadece primer mesane değişici epitel hücreli kanserli hastalarda küratif amaçlı yapılan sistektomileri dahil ettikleri güncellenmiş sonuçları tekrar yayınlamışlardır¹⁰. Bu çalışmada dikkati çeken, histopatolojik incelemede yaşlı hastalarda daha yüksek oranda ekstrasvezikal yayılım, diğer bir deyişle daha ileri pT evre saptanması ve daha düşük nüksüz yaşam şansıdır. Diğer önemli bir bulgu da yaşlı hastalarda genç hasta grubuna göre daha az adjuvan tedavisi uygulanmış olmasıdır. İleri yaş sistektomi sonuçlarının neden genç gruba göre daha kötü olduğu sorusuna cevap bulmak kolay değildir. İleri yaş, kansere özel sağkalım için negatif bir göstergedir mi? Kanser biyolojisi ileri yaş hastada daha mı saldırgandır? Bu tartışmalı bir konu olmakla birlikte yaşlı hastaların karsinoma in situ, tümör derecesi ve p53 bulguları genç hastalarla benzer bulunmuştur. İnvaziv kanser tanısında gecikme ve invaziv mesane kanseri tanısından küratif tedaviye kadar geçen sürenin fazla uzaması yanında yaşlı ve düşük hastaya klinisyenin adjuvan tedavi uygulamada isteksiz olması da mümkündür. Ancak, bu sonuçları değerlendirirken dikkatli olmak gereklidir. Çünkü geriye dönük analiz olması nedeniyle eksik raporlama ve hasta seçiminde taraf tutma olasılığı dışlanamaz.

Farklı merkezlerin ileri yaş sistektomi sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Eskiden ileri yaş hastalarda invaziv mesane kanserinin tedavisi büyük çoğunlukla sistektomi dışı yöntemlerle yapılmakta idi. Hasta seçimindeki karışıklıklar ve prospektif veri eksikliği nedeniyle kesin yargıya varmak zor olmakla birlikte yayın-

lanmış sonuçların çoğu ne yazık ki ümit verici değildir. Pollack ve ark. eksternal radyoterapi uygulaması sonrası %32 istenmeyen yan etki ve 5 yıllık %32 sağkalım rapor ederken, Holmang ve ark. da radikal radyoterapi sonrası ort. sağkalımı 16 ay, uzak metastazla birlikte veya tek başına lokal nüks oranını ise %53 olarak rapor etmişlerdir^{17,18}.

Holmang ve ark. TURBT sonrası 5 yıl sonunda sadece %14 hastanın hayatta olduğunu ve hastaların çoğunun kanser progresyonu nedeniyle kaybedildiğini bildirmişlerdir¹⁹. Son yıllarda TURBT+kemo-radyasyon kombinasyonu ve mesane koruma protokolleri denenmekte olup, Shipley ve ark. hastaların %65'inde mesane korumanın mümkün olduğunu ve 5 yıllık %54 sağkalım elde edildiğini rapor etmişlerdir²⁰. Araştırmacılar hiçbir hastada sistektomi gerektiren istenmeyen yan etki ile karşılaşmadığını not etmişlerdir. Bu sonuçlar ümit vericidir ancak başka çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır.

İleri yaşlı bir hastada radikal sistektomi ve üriner diversiyon gibi büyük bir cerrahinin morbiditesi görece yüksek olması doğaldır. Cerrahi morbidite ve mortaliteyi azaltmak için dikkatli ve detaylı kardiyak ve pulmoner araştırmaları içeren ameliyat öncesi değerlendirme ve saptanan bozukların operasyon öncesinde düzeltilmesi ve ameliyat sonrası erken mobilizasyon tüm merkezlerde rutin uygulamalardır. Buların dışında ek önlemlerin fayda sağlayıp sağlamadığı tartışmalıdır. *University of Southern California*'da örneğin tüp gastrotomi yerleştirilmesi işleminin nazogastrik tüpün rahatsızlığından hastayı kurtardığı gibi pulmoner ve gastrointestinal fonksiyonların daha çabuk normale dönmesine katkıda bulunduğu için her hastaya uygulandığı not edilmektedir. Antikoagülan warfarin ve 65 yaş üstü hastalara digoksin tedavisi yanında ameliyat sonrası yoğun bakım uygulaması da diğer ek önlemler olarak dikkati çekmektedir^{9,10}. Diğer yandan yaşlı hastalarda rutin ameliyat sonrası bakımın yeterli olduğunu savunan araştırmacılar da vardır¹⁴.

Sistektomi kararı basit bir formül ile verilebilir mi?

Yaşlı hastada invaziv mesane kanseri tedavi stratejisi hastanın yaşıyla ilişkili sorunlardan değil kanser nedeniyle öleceği olasılığı üzerine kurulur. Bunun yanında yaşa özgü mortalite de sistektomi kararında önemlidir.

İnvaziv mesane kanseri tedavi edilmezse 2 yıl içinde hastaların büyük bir kısmının öleceği, radikal sistektomi yapıldığında ise kabaca hastaların %50'sinin hayatta kalacağı varsayılabilir.

Welch ve arkadaşlarının tanımladıkları formüle göre hastaya özgü mortalite yaşıya özgü mortalite ve hastalığa özgü mortalitenin toplamı olmalıdır ve aşağıdaki gibi bir eşitlik biçiminde ifade edilebilir²¹.

Hastaya özgü mortalite=Yaşaya özgü mortalite+Hastalığa özgü mortalite

Yaşaya özgü mortalite=1/yaşam beklentisi;

Hastalığa özgü mortalite = -1/5 ln (tedaviden 5 yıl sonra hayatta olanların oranı).

Bu formüle göre erkeklerde yaşlara göre hastaya özgü yaşam beklentisi Tablo 3'teki gibi olacaktır. Bu formülden elde edilen rakamlara göre bugün için radikal sistektominin 85 yaşına kadar hastaya önermenin uygun bir yaklaşım olacağı söylenebilir.

| Tablo 3. Yaş göre hastaya özgü yaşam beklentisi | | | |
|---|---------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Yaş | Yaşaya özel mortalite (%) | Hastaya özel mortalite (%) | Hastaya özel yaşam beklentisi (yıl) |
| 70 | 7.9 | 21.8 | 3.4 |
| 75 | 10.2 | 24.1 | 2.9 |
| 80 | 13.6 | 27.5 | 2.4 |
| 85 | 18.5 | 32.4 | 2.0 |

İleri yaş hastalarda sistektomi için hasta seçiminin nasıl olması gerektiği tam olarak belirlenmemiştir. Yayınlanmış tüm çalışmalar retrospektif analizlere dayanmakta ve sistektomi için hastanın genel durumunun elverişli olup olmadığına genellikle tedavi eden hekim karar vermektedir. Bu kararda hastanın fiziksel performansı, hekimin kişisel tercihleri, çalıştığı merkezin uygulama eğilimleri ve hastane olanakları önemli rol oynayacaktır. Bu sayılan parametreler ülkeler arasında ve aynı ülkelerde merkezler arasında farklılık gösterdiği için tedavi tercihleri de doğal olarak değişecektir. Haklı olarak etik gerekçelerle bu konuda randomize prospektif bir araştırma yapılması olanak dışıdır.

Sonuç olarak invaziv mesane kanseri öldürücü bir hastalıktır ve epidemiyolojik veriler ileri yaş hastaların çok az bir kısmının yeterli tedavi alabil-

diğini göstermektedir. İyi tedavi edilmeyen invaziv mesane kanserli yaşlı hastaları komorbidite değil kanser öldürmektedir. Saldırgan cerrahi, invaziv mesane kanserine bağlı ölümleri azaltmakta en etkin seçenektir. Hasta seçiminde tartışma devam etmekle birlikte, 2 yıl ve daha uzun yaşam beklentisi olan hastalar radikal sistektomi için uygun aday gibi görünmektedir. Son zamanlarda yayınlanan kapsamlı ve dikkate değer çalışmalar sistektomide cerrahi mortalite açısından kronolojik yaş değil risk sınıflamasının daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Sadece ileri yaş nedeniyle invaziv mesane kanserli bir hasta sistektomi ve kür şansından mahrum edilmemelidir

KAYNAKLAR

- 1- **Hoyert DL, Kochanek MA, Murphy SL:** Deaths: Final data for 1997. Nat Vital Stat Rep, 47: 1, 1999.
- 2- **Lance RS, Grossman HB:** Cystectomy in the elderly. Semin Urol Oncol, 19: 51-55, 2001.
- 3- **Raghavan D:** Management of advanced bladder cancer in the elderly. Urol Clin North Am, 19: 797-806, 1992.
- 4- **Jemal A, Thomas A, Murray T, et al:** Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 52: 23-47, 2002.
- 5- **Snyder C, Harlan L, Knopf K, et al:** Patterns of care for the treatment of bladder cancer. J Urol, 169: 1697-1701, 2003.
- 6- **Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, et al:** Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. Urology, 62: 292-297, 2004.
- 7- **Leibovitch I, Avigad I, Ben-Chaim J, et al:** Is it justified to avoid radical cystoprostatectomy in elderly patients with invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer, 71: 3098-3101, 1993.
- 8- **Rosario DJ, Becker M, Anderson JB:** The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. BJU International, 85: 427-430, 2000.
- 9- **Figuroa AJ, Stein JP, Dickinson M, et al:** Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: An updated experience with 404 patients. Cancer, 83: 141-147, 1998.
- 10- **Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al:** Radical Cystectomy in the elderly: comparison of survival between younger and older patients. Cancer, 103: 546-52, 2005.
- 11- **Zincke H:** Cystectomy and urinary diversion in patients eighty years old or older. Urology, 19: 139, 1982.
- 12- **Stroumbakis N, Herr HW, Cookson MS, et al:** Radical cystectomy in the octogenarian. J Urol, 158: 2113-2117, 1997.
- 13- **Soulic M, Straub M, Game X, et al:** A multicenter study of the morbidity of radical cystectomy in select elderly patients with bladder cancer. J Urol, 167: 1325-1328, 2002.
- 14- **Wood Jr DP, Montie JE, Maatman TJ, et al:** Radical cystectomy for carcinoma of the bladder in the elderly patient. J Urol, 138: 46-48, 1987.
- 15- **Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D:** Radical cystectomy in patients aged ≥ 75 years: An updated review of patients

- treated with curative and palliative intent. *BJU International*, 95: 1211-1214, 2005.
- 16- **Chang SS, Alberts G, Cookson MS, et al:** Radical cystectomy is in elderly patients at high risk. *J Urol*, 166: 938-941, 2001.
- 17- **Pollack A, Zagars GK, Swanson DA:** Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy. Prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 30: 267, 1994.
- 18- **Holmang S, Hedelin H, Borghede G, et al:** Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: Questionable value of radical radiotherapy. *J Urol*, 157: 1642, 1997.
- 19- **Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al:** Long-term follow-up of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol*, 158: 389, 1997.
- 20- **Shiple 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*, 60: 62-67, 2002.
- 21- **Welch HG, Albertson PC, Nease RF, et al:** Estimating treatment benefits for the elderly. The effect of competing risks. *Ann Intern Med*, 124: 577, 1996.