

## 침윤성 방광이행상피세포암의 Cisplatin 및 방사선 병용요법의 초기경험

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 치료방사선과학교실\*

최호철 · 박철희 · 김천일 · 이성준 · 김진희\* · 김옥배\*

### = Abstract =

### Combined Cisplatin and Radiotherapy for Patients with Invasive Bladder Carcinoma: A Preliminary Report

Ho Cheol Choi, Choal Hee Park, Chun Il Kim, Sung Choon Lee, Jin Hee Kim\*  
and Ok Bae Kim\*

From the Department of Urology and Therapeutic Radiology\*, Keimyung University School of Medicine,  
Taegu, Korea

Ten patients with muscle-invading bladder carcinoma (clinical stage T<sub>2</sub>-T<sub>3</sub>B Nx Mo, T.C.C.) who were not candidates for cystectomy were treated with combined cisplatin and external-beam radiotherapy from Mar. 1990 through Feb. 1992. Results of the combined therapy had been compared with those of the radiation therapy alone. Using this combined therapy, 5 (71.4%) of 7 patients achieved partial remission with a mean follow-up of 10.8 months. Three patients died of unrelated causes. Partial remission following radiation therapy alone was 6 (60%) of 10 patients. Patients with complete remission was none in the two groups. All patients in the combined therapy group were nauseated on the day treatment was given and 7 patients developed total alopecia. The malaise associated with cisplatin therapy tended to increase with the number of courses. All patients refused further treatment on this account (mean amount of cisplatin received: 3 courses). Combined cisplatin and radiotherapy may be applied to patients unsuited for radical cystectomy. Tolerance to cisplatin and radiotherapy was poor due to relatively severe toxicity, poor performance status with old age and underlying medical disease. Refinement of this protocol, careful selection of patients and longer follow-up will be necessary to determine the real benefit of this alternative modality.

**Key Words:** Bladder carcinoma; invasive, Chemotherapy, Radiotherapy.

### 서 론

침윤성 방광종양은 다양한 생물학적 특성 (biological potential)을 가지고 있기 때문에 치료의 반응 및 예후가 다양하다. 침윤성 방광종양은 진단 당시 50%에서 임상적으로 발견할 수 없는 원격전이가 있어 근치적 방광절제술만

이 논문은 1993년 계명대학교 융종 연구비 및 동산의료원 조사연구비 일부 보조에 의하여 작성되었음.

접수일자 1993년 2월 25일

으로는 5년 생존율이 50%에 불과하므로<sup>1,2</sup> 보조적인 화학요법이나 방사선 요법이 시도되고 있다. 1982년 Soloway 등<sup>3</sup>이 근치적 방광절제술을 할 수 없는 침윤성 방광 악행상피세포암에서 대체요법으로서 cisplatin과 방사선의 병용요법을 실시하여 70-80%의 높은 완전관해율<sup>4-9</sup>을 보고하였다. 저자들은 침윤성 방광종양 환자중 근치적 방광절제술이 불가능 했던 10례를 대상으로 이 병용요법의 유용성을 고찰하고자 하였다.

## 대상 및 방법

1990년 3월부터 92년 2월까지 2년간 동산의료원 바뇨기과에서 조직학적으로 침윤성 방광이행상피세포암의 진단을 받은 환자 10례를 대상으로 하였다. 적용 조건으로는 1) 원격전이나 골반 임파선 전이가 없고, 2) 다른 원발성 종양이 동반되지 않고, 3) 4주이내에 전신적 항암 화학요법이나 방사선 요법을 받은 적이 없으며, 4) 백혈구  $4,000/\text{mm}^3$  이상, 혈소판  $100,000/\text{mm}^3$  이상이며, 혈청 creatinine이  $2.0 \text{ mg/dl}$  이하이고, 5) 신독성이나 이독성(ototoxic) 약제를 투여받은 적이 없고, 6) 청력손실이 없는 경우, 7) Karnofsky performance scale이 50% 이상이며, 8) 근치적 방광절제술을 시행할 수 없었던 경우를 선별하였다. 수술을 시행할 수 없었던 이유는 환자가 수술을 거부한 경우가 6례였고, 내과적 질환(심근경색증, 협심증, 만성 폐쇄성 폐질환, 고혈압 등)으로 수술적 위험도가 높은 경우가 4례였다.

술전 혈액검사와 혈청 creatinine을 포함한 혈액검사를 시행하였으며 원격전이 및 골반 임파선 침범유무를 판단하기 위해 흉부 X-선 촬영, 틀주사, 간주사 및 전산화 복부 단층촬영술을 실시했다. 마취 하에서 쌍합진 검사(bimanual examination) 실시한 뒤 경요도적 방광종양 절제술로 완전히 종양을 제거하려고 노력하였으며, 실부근총 생검(deep muscle biopsy)도 실시하였다. 10례 모두 적경 5cm 이상의 거대종양

으로 경요도적으로 완전히 종양을 제거할 수 없었다. 조직학적 확진후 4주이내에 cisplatin과 방사선 병용요법을 시작하였다. Protocol은 National Bladder Cancer Collaborative Group A의 방법을 따랐다<sup>4</sup>. Cisplatin은  $70 \text{ mg/m}^2$ 의 용량을 3주 간격으로 총 8회 실시하는 것을 원칙으로 하였고 방사선요법 하루 전에 주사하였다. 주사 전 6시간 동안 생리식염수를  $100 \text{ ml/hr}$ 로 주입한 뒤 5% D/S 500ml와 12.5gm mannitol을 정맥내 주사하고,  $70 \text{ mg/m}^2$ 의 cisplatin을 15분간 서서히 주사한 뒤 5% D/S 500ml를 60분에 걸쳐 정주하였다. 주사중 심한 구토가 있을 경우 구토억제제 (Mexolon® 25mg)와 steroid (Dexamethasone® 10mg)를 정주하였다. 3주마다 혈액검사상 백혈구가  $3,000/\text{mm}^3$  이하이거나, 혈소판이  $75,000/\text{mm}^3$  이하이면 용량을  $50 \text{ mg/m}^2$  로 감소시켰다. 2회 및 3회의 cisplatin 주사시 방사선 요법은 생략하였다.

방사선 요법은 cisplatin 주사후 1일 뒤 골반에 체외 방사선 치료(external beam radiotherapy, four-field box technique, linear accelerator, Siemens)로 1회 180 rad씩 주 5회로 4,500 rad를 5주간 실시한 뒤 방사선 영역을 축소하여 종양에만 2,000 rad를 2-3주간 추가조사하여 총 6,500 rad를 조사할 예정이었다. 매주마다 백혈구 및 혈소판치를 검사하였고, 치료에 대한 반응도를 조사하였다(Figure). 대조군으로써 cisplatin 병용요법을 실시하기전(1988년~90년), 방사선 요법만 실시했던 환자 10례를 선택하였다(Table 3).

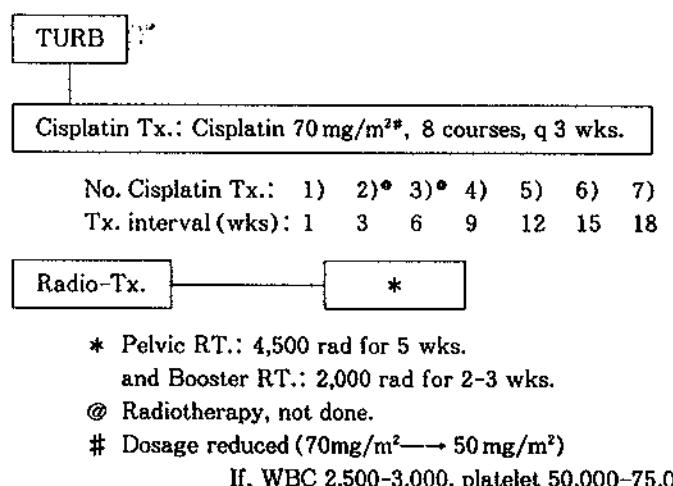


Figure. Schematic diagram of combined cisplatin and external beam radiotherapy.

Table 1. Clinical data of combined cisplatin and external beam radiotherapy group<sup>1)</sup>

No.	Sex /Age	Grade <sup>2)</sup>	C-Stage <sup>3)</sup>	No. of Cisplatin Tx.	Dosage of RT.	F/U (mo.)	Result(%)	Cause <sup>4)</sup>	Performance status <sup>5)</sup>
1	M/50	II	T <sub>2</sub>	3	5,220	8	PR	Refuse	1
2	M/62	III	T <sub>3a</sub>	5	4,860	15	PR	Refuse	1
3	F/68	III	T <sub>3a</sub>	3	3,600	22	PR	Refuse	1
4	M/70	III	T <sub>2</sub>	2	5,040	14	Expired	MI	2
5	M/75	III	T <sub>3b</sub>	5	6,300	7	Expired	COPD	2
6	F/72	III	T <sub>3b</sub>	4	7,200	6	PR	Hypertension	2
7	F/77	II	T <sub>2</sub>	1	6,300	11	PR	Refuse	1
8	M/78	III	T <sub>3b</sub>	2	2,700	7	Expired	Angina	2
9	F/76	III	T <sub>3a</sub>	3	7,020	8	STAB	Refuse	2
10	M/72	II	T <sub>3a</sub>	2	5,400	10	STAB	Refuse	1
Mean	70			3	5,364	10.8	PR+STAB(70%)		

1) All patients were transitional cell carcinoma in biopsy,

2) Mostofi grading system

3) No lymph node and distant metastasis,

4) Causes, unsuited for surgery

5) Performance status grade(0: Karnofsky 90-100%, 1: 70-80%, 2: 50-60%, 3:30-40%)

Table 2. Complications of combined cisplatin and external beam radiotherapy

Complication	No. Pts.(%)
Nausea/vomiting	10(100)
Fatigue/malaise	10(100)
Dysuria/frequency	10(100)
Diarrhea	10(100)
Alopecia	7( 70)
Stomatitis	6( 60)
Hematuria	6( 60)
WBC<3,000, platelet<75,000	2( 20)

추적 관찰은 예정된 6,500 rad의 방사선조사와 4회의 cisplatin 주사 후 3주내에 방광경 검사와 방광생검을 실시하고, 8회 cisplatin 주사 후 3주내에 다시 방광경 검사와 생검을 한 뒤 3개월마다 검사를 계속할 계획이었으나 예정대로 할 수 없었던 경우가 많아 cisplatin은 최소 3회 주사, 방사선 요법은 최소 4,500 rad 받은 후 1개월내에 방광경 검사 및 복부 전산화단층촬영술로 추적하였다. 치료의 반응은 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center의 response criteria에 따라서, 완전 판해(complete remission, CR)는 이학적 검사, 방사선학적 검사 및 생화학적 검사상 모든 종양이 완전히 소실된 경우, 부분 판해(partial remission, PR)은 종양이 이학적 검사나 방사선학적 검사상 50% 이상 감소되고 새로운 병소의 출현이 없는 경우,

안정화(stabilization, STAB)는 최소 3개월간 종양의 크기가 25% 이하의 감소나 증가를 보인 경우, 진행(progression, PROG)은 3개월내에 종양이 25% 이상 증가되거나 새로운 병소가 출현할 때 등 네 가지로 구분하였다<sup>10)</sup>.

## 결 과

병용요법을 실시한 10례 모두 이행상피세포암이었으며 임상적 병기는 T<sub>2</sub> 3례, T<sub>3a</sub> 4례, T<sub>3b</sub> 3례였고, 종양의 분화도는 II, III가 각각 3례 및 7례였으며, 진단 당시 암파선이나 원격전이 없었다(T<sub>2</sub>-T<sub>3b</sub>, N<sub>x</sub>M<sub>0</sub>), 평균연령은 70세였고(50-78세), 남녀비는 6:4로 남자가 많았으며, 평균 추적기간은 10.8개월이었다(Table 1).

총 10례 중 삼근경색증, 협심증 및 만성 폐쇄성 폐질환을 가진 3례가 추적기간 중 사망하였으나 방광암과 무관한 사인으로 치료효과 판정에는 제외되었다. 추적기간 중 생존한 7례 중 5례(71.4%)가 전산화 단층촬영과 방광경 검사상 원래 종양크기의 50% 이상의 감소를 보인 부분 판해를 나타냈고, 2례는 25% 이하의 감소를 보여 안정화(stabilization)된 양상을 보였고, 완전 판해를 보인 예는 없었다. 이를 임상적 병기별로 보면 T<sub>2</sub>에서 3례 중 2례, T<sub>3a</sub> 4례 중 2례, T<sub>3b</sub> 3례 중 1례에서 부분 판해가 있었다. 안정화된 경우는 T<sub>3a</sub> 2례에서 관찰되었다(Table 1).

Cisplatin 주사 중 전례에서 투약이 필요할 정도의 심한 구토가 있었고, 10례 중 7례가 완전

Table 3. Clinical results for 10 patients treated with external beam radiation therapy only\*

	Clinical result
Age(mean yr.)	68(58-79)
Sex(male/female)	7/3
Grade	
II	4
III	6
Stage	
T <sub>2</sub>	3
T <sub>3a</sub>	3
T <sub>3b</sub>	4
Mean dosage	6,266 rad
Response	
Complete	none
Partial	6/10(60%)

\*1988. 8-1990. 8. No lymph node and distant metastasis, External beam radiation only. Follow-up cystoscopy and CT q 3 months after radiotherapy.

Table 4. Complications of external beam radiation therapy alone

Complication	No. Pt. (%)
Diarrhea	10(100)
Dysuria/frequency	10(100)
Gross hematuria	8( 80)

탈모증이 있었다. 주사횟수가 늘어날수록 전신 쇠약감이 심해졌으며 이로인해 예정된 8회의 cisplatin주사는 실시할 수 없었고 평균 3회에 그쳐야 했다. 또한 백혈구가 3,000/mm<sup>3</sup>이하하거나 혈소판이 75,000/mm<sup>3</sup>이하여서 용량을 감소시켜야 했던 경우가 2례 있었다(Table 2).

평균 방사선 조사량은 5,364 rad였으며, 방사선 요법으로 인한 합병증으로 전례에서 반뇨 및 배뇨통을 호소하였고 이중 6례는 투약이 필요할 정도로 심하였다. 설사도 전례에서 있었으며, 이중 4례는 심하여 방사선 요법을 중단하여야 했다(Table 2).

방사선 요법만 실시한 대조군의 평균연령은 68세였고, 남녀비는 7:3으로 남자가 많았으며 임상적 병기는 T<sub>2</sub> 3례, T<sub>3a</sub> 3례 및 T<sub>3b</sub> 4례였고, 진단 당시 임파선 및 원격전이가 없는 이행상피 세포암이었다(T<sub>2</sub>-T<sub>3b</sub>, N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>). 종양의 크기도 5cm 이상으로 경요도적 방광종양 절제술로 완전 절제할 수 없었다. 평균 조사량은 6,266 rad였고, 평균 추적기간은 13.4개월이었으며 완전

관하는 없었고 60%에서 부분관해를 보였다 (Table 3). 병용요법군과 방사선요법 단독군간의 방사선으로 인한 합병증은 큰 차이가 없었고 (Table 4), 관해율은 병용요법군이 약간 높았지만 증례수가 적고, 추적기간이 짧아서 비교할 수 없었다.

## 고 안

침윤성 방광종양의 종래의 치료법은 근치적 방광절제술이나 근치적 방광절제술과 방사선의 병용요법으로 생각되어 왔다. 근치적 방광절제술 단독요법은 80-90%의 국소 종양제거 효과 (local tumor control)를 보이나 40-50%에서 12-18개월내에 급격한 원격전이를 보여 5년 생존율은 50%미만으로 저조하다<sup>1,2,11</sup>. 이같은 높은 사망율과 숨후 성기능장애의 발생 및 요로전환술을 실시해야 되기 때문에 문제점이 제기되어 왔다<sup>8</sup>. 방사선요법은 고령, 내과적 질환, 근치적 종양제거가 불가능한 경우 및 환자가 수술을 거부할 때 수술의 대체요법으로 고려되어 왔다. 하지만 방사선 단독요법은 5년 생존율이 20-39%로 저조하며 50%의 국소재발율을 보이고, 국소적 종양제거가 이루어졌더라도 30%에서 원격전이가 발생한다<sup>12,13</sup>.

방광을 보존하면서 종양을 완전히 제거하기 위해서 방사선 요법의 효과를 증진시키는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 이를 위해 방사선 감작제 (radiosensitizer)로서 화학요법제의 첨가가 시도되고 있으며<sup>14,15</sup>, 그 기전은 화학요법제가 세포증식기종 G2 및 M기의 세포에 축적되어 방사선의 효과를 증가시키는 것으로 여겨지고 있다<sup>6</sup>. 화학요법제 중 cisplatin(cis-diammine-dichloroplatinum, CDDP)이 이행상피 세포암에 가장 왕성한 항암효과를 보이는 것으로 보고되고 있으나, cisplatin단독요법만으로 완전관해는 드물다고 한다<sup>16-18</sup>.

Soloway와 Gehrk<sup>19</sup>는 murine bladder cancer에서 cisplatin을 방사선 요법전에 주사함으로써 치료효과를 증가시켰다고 보고했고, Herr 등<sup>20</sup>은 방광절제술을 하기전 cisplatin과 방사선요법을 병용함으로써 임상적 병기를 낮출 수 있었다고 하였다. Cisplatin을 방사선 감작제로 사용하려면 방사선 요법전 언제 주는 것이 효과를 극대화시킬 수 있는가는 논란이 있다. Schuhmann과 Gohde<sup>6</sup>는 tumor cell model의 실험결과 cisplatin 주입 후 24-120시간 뒤 G2세포의 활성도가 19%

에서 70%로 증가됨을 관찰했다. 하지만 Kyriazis 등<sup>21</sup>은 1,000 rad의 단일 방사선요법 후 3~6일 내에 cisplatin을 주사함으로써 최대효과를 얻었다고 하는 등 일관된 견해는 볼 수 없다. 저자들은 방사선 요법 24시간전에 cisplatin을 주사하였다. Cisplatin의 적정 용량은 동물실험상 kg당 1~6mg으로 변화가 크지만<sup>19~21</sup>, Jakse 등<sup>6</sup>이나 Shipley 등<sup>7</sup>의 경우는 70 mg/m<sup>2</sup>을 정주하였고 방사선요법을 병용하였다. 저자들도 70 mg/m<sup>2</sup>의 cisplatin을 사용하였다.

방사선 단독요법시, 방광에 조사하는 방사선의 양은 5,000~6,000 rad정도면 방광기능에는 영향을 미치지 않지만, 국소종양제거율은 50% 미만에 불과하다고 한다<sup>25</sup>. 그러나 화학요법과 병용시 완전관해율을 방사선 단독요법보다 25%나 증가시킬 수 있었다고 한다<sup>8</sup>. Sauer 등<sup>8</sup>은 5,040 rad의 방사선요법과 25mg/m<sup>2</sup>의 cisplatin을 병용하여 83%에서 정상방광기능을 유지하면서 방광을 보존하였다고 보고했다.

Cisplatin과 방사선의 병용요법에 대한 동물실험에 있은 뒤 1982년 Soloway 등<sup>3</sup>은 8례의 진행된 방광암에서 70mg/m<sup>2</sup>의 cisplatin과 방사선의 병용요법의 경험을 발표했다. 8례중 5례는 수술 후 국소재발이나 원격전이가 있어 보조적으로 쓴 경우이고, 3례는 수술로써 종양을 제거할 수 없어 일차적으로 시도했다. 8례 모두 cisplatin에 잘 흡수되었다고 보고했고, 일차적으로 쓴 3례에서 6개월뒤 추적 방광경 검사상 완전관해를 보였으나 투약 중단후 원격전이로 사망된 경우가 1례 있었다. 이 보고는 중례수는 적었지만 수술 불가능한 침윤성 방광종양의 새로운 치료법으로 가능성을 제시했다. 저자들도 이러한 목적으로 기존의 방사선 단독 요법에 cisplatin만 첨가하는 병용요법이 일견 간단하고 용이한 치료법으로 생각되어 시도했다. Jakse 등<sup>5</sup>은 8례의 침윤성 방광암환자(T<sub>3a</sub>-T<sub>4a</sub>)에서 1.6 mg/kg의 cisplatin을 3주간격으로 4회 주사한 뒤, VM-26(100 mg/m<sup>2</sup>)를 3주 간격으로 2회 주사했고 방사선 요법은 cisplatin 및 VM-26치료중 6,000 rad를 조사한 후 평균 7.7개월 추적결과 8례중 4례가 종양의 잔존없이 생존하였고, 병용요법으로 인한 독성반응은 경미했다고 보고했다. Shipley 등<sup>4</sup>은 27례의 환자(T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub>)에서 cisplatin과 방사선의 병용요법 결과, 평균 27개월 추적에서 독성반응은 3례로 경미했으며 추적가능했던 17례중 13례(76%)의 완전관해율을 보고했다. 이들은 cisplatin을 70 mg/m<sup>2</sup>씩 3주간격으로

8회 실시했고 방사선 요법은 6,480 rad를 실시했다.

1985년 Jakse 등<sup>6</sup>은 근치적 방광절제술을 실시 할 수 없는 T<sub>3a</sub>-T<sub>4a</sub>의 침윤성 방광종양환자 23례에 대해 병용요법을 실시한 결과 평균 14개월 추적에서 11례가 종양의 잔존없이 생존하였으며 합병증도 경미하였다고 하였다. 1987년 Shipley 등<sup>7</sup>의 multi-institutional prospective study에서 70명의 침윤성 방광종양환자를 대상으로 70%의 완전관해율과 57%의 4년 생존율을 발표했으며 독성반응도 경미했다고 한다. Sauer 등<sup>8</sup>은 1988년, 41례의 보고에서 77%의 완전관해율을 보고했고 83%에서 정상기능을 가진 방광을 종양의 잔존없이 보존할 수 있었다고 한다. 1990년<sup>9</sup>, 67례의 보고에서 3년 생존율을 66%, 경요도적 방광절제술로 완전제거한 경우의 완전관해율을 76%, 불완전제거의 경우 67%로 보고했다.

이상 cisplatin과 체외 방사선 조사(external beam radiotherapy)의 병용요법은 70~80%의 반응율이 보고되고 있으나 저자들의 경우 10례중 완전관해는 없었으며 부분관해가 71.4%로 나타났다. 이는 진단 당시 종양의 크기가 5cm이상으로 경요도적 방광 종양 절제술로 완전 절제할 수 없었고, cisplatin 및 방사선 요법으로 인한 독성반응이 심해 환자들이 계획된 주사 횟수 및 조사량을 치료받을 수 없었기 때문인 것으로 생각된다.

합병증으로 cisplatin을 주사받은 전례에서 치료가 필요할 정도로 심한 구토가 있었다. 3주마다 실시한 혈액검사상 백혈구 및 혈소판이 감소되어 cisplatin 용량을 줄여야 했던 경우가 2례 있었지만 cisplatin이 2.0mg/dm<sup>2</sup>으로 증가되거나 백혈구 및 혈소판 감소가 심하여 cisplatin을 주사못한 예는 없었다. 하지만 심한 구토와 치료당시 평균 70세로 전신상태가 열악한 고령의 환자여서 더 이상의 치료를 할 수 없었기 때문에 체계적이며 규칙적인 추적관찰이 힘들었다. 방사선 단독 요법은 반응율에 있어 병용요법보다 떨어지지만(부분관해 60%), 병용요법에 비해 상대적으로 환자들의 호응도가 좋았다. 평균 6,266 rad로 병용요법군(5,364 rad)보다 많이 조사했고, 합병증도 투약이 필요할 정도의 심한 설사나 배뇨증상을 보인 경우는 3례에 불과했고 심각한 후기 합병증들도 추적기간 중 관찰되지 않았다.

## 결 론

Cisplatin과 방사선 병용요법은 근치적 방광절제술이 불가능한 침윤성 방광 이행상피세포암의 좋은 선택적 치료방법으로 생각된다. 그러나 치료결과가 만족스럽지 못한 이유로써는 대상이 평균 70세의 고령이었으며 내과적 질환을 동반한 전신상태가 좋지 않은 상태에서 방사선 조사에다 cisplatin을 전신투여 하였기 때문에 심한 구토와 전신쇠약감 등의 부작용으로 체력을 유지할 수 없어 치료를 예정대로 실시할 수 없었다는 점과 전례에서 경효도적 방광종양 절제술로 종양을 완전제거할 수 없었기 때문인 것으로 여겨진다. 현재로서는 cisplatin과 방사선 병용요법이 체외 방사선 단독요법보다 우수하다는 결론을 내릴 수 있으나 protocol의 수정 및 보완이 이뤄지고 적용환자들을 적절히 선택하여 더 많은 중례수와 충분한 추적관찰이 되면 보다 나은 결과를 기대할 수 있는 치료방법이라고 생각된다.

## REFERENCES

1. Cummings KB, Shipley WU, Einstein AB, Cutler SJ. Current concepts in the management of patients with deeply invasive bladder carcinoma. *Semin Oncol* 1979;6:220-8.
2. Whitmore WF. Management of invasive bladder neoplasms. *Semin Urol* 1983;1:34-6.
3. Soloway MS, Ikard M, Scheinberg M, Evans J. Concurrent radiation and cisplatin in the treatment of advanced bladder cancer: A preliminary report. *J Urol* 1982;128:1031-3.
4. Shipley WU, Coombs LJ, Einstein AB, Soloway MS, Wajsman Z, Prout GR, et al. Cisplatin and full dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma: A preliminary report of tolerance and local response. *J Urol* 1984;132:899-903.
5. Jakse G, Frommhold H, Marberger H. Combined cis-platinum and radiation in patients with stages pT<sub>3</sub> and pT<sub>4</sub> bladder cancer: A pilot study. *J Urol* 1983;129:502-4.
6. Jakse G, Frommhold H, Nedden DZ. Combined radiation and chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1985;55:1659-64.
7. Shipley WU, Prout GR, Einstein AB, Coombs LJ, Wajsman Z, Soloway MS, et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* 1987;258:931-5.
8. Sauer R, Schrott KM, Dunst J, Thiel HJ, Hermanek P, Bornhof C. Preliminary results of treatment of invasive bladder carcinoma with radiotherapy and cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:871-5.
9. Sauer R, Dunst J, Fischer H, Altendorf A, Bornhof C, Schrott KM. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:687-91.
10. Sternberg CN, Scher HI. Management of invasive bladder neoplasia. In: Smith PH, editor. *Combination Therapy in Urological Malignancy*. London: Springer-Verlag, 1989;95-118.
11. Kaufman DS, Shipley WU, Heney NM, Althausen AF. Treatment of invasive bladder carcinoma with transurethral surgery, radiotherapy and chemotherapy with potential bladder sparing. In: Soloway MS, Paulson DF, editors. *Problems in Urology*. Philadelphia: Lippincott, 1992;6:518-30.
12. Shipley WU, Rose MA, Perrone TL, Mannix CM, Heney NM, Prout GR. Full dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma: Clinical and histological factors prognostic of improved survival. *J Urol* 1985;134:679-83.
13. Bloom HCG, Hendry WR, Wallace DM, Skeet RG. Treatment of T<sub>3</sub> bladder cancer: A controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy, second report and review. *Br J Urol* 1982;54:136-51.
14. Douple EB, Eaton WL, Tulloh ME. Skin radiosensitization studies using combined cis-dichlorodiammineplatinum(II) and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1383-5.
15. Muggia FM, Glatstein E. Summary of

- investigations on platinum compounds and radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1407-9.
16. Yagoda A. Chemotherapy of metastatic bladder cancer. *Cancer* 1980;45:1879-81.
  17. Soloway MS, Ikard M, Ford K. Cis-diamminedichloroplatinum(II) in locally advanced and metastatic urothelial cancer. *Cancer* 1981;47:476-80.
  18. Herr HW. Cis-diamminedichloroplatinum II in the treatment of advanced bladder cancer. *J Urol* 1980;123:853-5.
  19. Soloway MS, Gehrki G. Radiation therapy of experimental murine bladder cancer synergism with cisplatin diamminedichloride. *Surg Forum* 1977;28:559-61.
  20. Herr HW, Yagoda A, Batata M, Sogani PC, Whitmore WF. Planned preoperative cisplatin and radiation therapy for locally advanced bladder cancer. *Cancer* 1983;52 (12):2205-8.
  21. Kyriazis AP, Yagoda A, kereiaker JG, Kyriazis AA, Whitmore WF. Experimental studies on the radiation-modifying effect of cis-diamminedichloroplatinum II (DDP) in human bladder transitional cell carcinomas grown in nude mice. *Cancer* 1983;52(3) : 452-7.
  22. Soloway MS, Morris CR, Suderth B. Radiation therapy and cis - diammine-dichloroplatinum( II ) in transplantable and primary murine bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1355-7.
  23. Luk KH, Ross GY, Phillips TL, Goldstein LS. The interactcon of radiation and cis-diamminedichloroplatinum( II ) in intestinal crypt cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1417-9.
  24. Burholt DR, Schenken LL, Kovacs CJ, Hageman RF. Response of the murine gastrointestinal epithelium to cis-dichlorodiammineplatinum II and radiation combinations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1377-9.
  25. Jakse G, Rauschmeier H, Fritsch E, Frommhold H, Marberger H. Die integrierte radiotherapie und chemotherapie des lokal fortgeschrittenen harnblasenkarzinoms. *Aktuel Urol* 1986;17:68-73.