

Kas invaziv mesane kanserinde neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi

Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer

Dr. Aziz Karaoğlu, Dr. Utku Oflazoğlu, Dr. Necla Demir

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Kas invaziv mesane kanseri (KİMK) erken sistemik yayılım oranı yüksek agresiv bir tümördür. KİMK'in ana tedavisi radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonudur. Prognoz patolojik evre ve nod tutulumuna bağlıdır ve 5-yıllık sağkalım oranları organa sınırlı hastalıkta %70-80 civarında iken nod pozitif ve mesane dışına yayılmış hastalıkta %20-30'a kadar düşer. KİMK'den ölüm uzak metastazlara bağlı olarak gelişir ve bu yüzden mikrometastatik hastalığın tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Sisplatin-temelli neoadjuvan kombinasyon kemoterapisi 10 yılda %6'lık mutlak sağkalım yararı sağlamaktadır (düzey 1 kanıt). Buna karşılık adjuvan kemoterapinin kullanımını destekleyen kesin kanıt yoktur. Bununla birlikte neoadjuvan kemoterapi kullanım oranları çok düşüktür ve ilginç olarak adjuvan kemoterapi kullanımından daha düşüktür. Bu derlemede amaç perioperatif kemoterapi verilerini gözden geçirmek ve neoadjuvan kemoterapi kullanımına dikkat çekmektir.

Anahtar kelimeler: mesane kanseri, neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapi

ABSTRACT

Muscle invasive bladder cancer (MIBC) is a agresive tumor with a high rate of early sysemic dissemination. Primary treatment of MIBC is radical cystectomy and pelvic lymph node dissection. Prognosis depends on pathological stage and nodal status and five years survival rates vary 70-80% organ confined disease to 20-30 % extravesical disease or node positive disease. Death from MIBC due to distant metastases, therefore it is important to treat micrometastatic disease. Cisplatin-based neoadjuvant combination chemotherapy provides a 6% absolute survival benefit at the 10-years (level 1 evidence). On the contrary, there are not a definitive evidence supporting the use of adjuvant chemotherapy. However utilization of neoadjuvant chemotherapy is very low and its use is interestingly lower than adjuvant chemotherapy. The goal of this article is to review the data supporting perioperative chemotherapy and to take attention to neoadjuvant chemotherapy.

Key words: bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy

İletişim (✉): aziz.karaoglu@deu.edu.tr

Genitoüriner kanserler içinde 2. sıklıkta görülen mesane kanserleri, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Batı ülkelerinde erkeklerde kadınlardan 3 kat daha sık görülürken, Türkiye'de erkek/kadın oranı daha da yüksek görünmektedir. Ülkemizde nüfus tabanlı kanser kayıt merkezi bulunan 8 ilin verilerini dayanarak yapılan bir çalışmada, 2006 yılında yaşa standardize insidans hızı, erkeklerde yüz binde 19,5, kadınlarda yüz binde 2,5 olarak hesaplanmıştır. İnsidans yaşla birlikte artmakta, en sık 50-70 yaşları aralığında görülmektedir (1).

Mesane kanserlerinin %90'ından fazlasını ürotelyal kanserler, %5'ini skuamöz hücreli karsinomlar, %2'sini adenokanserler oluşturmaktadır. Başvuru esnasında mesane kanserlerinin %70-80'i yüzeysel mesane kanseridir. Bu hastalarda çeşitli mesane içi tedaviler kullanılmasına karşın, hastalık %50-70 oranında nüks gösterir ve kas invaziv mesane kanserine (KİMK) ilerleme gösterir (2). KİMK'ler erken dönem sistemik yayılım eğilimi yüksek agresif karakterli tümörlerdir.

Kas invaziv mesane kanseri tedavisinde radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu (LN) diseksiyonu altın standart tedaviyi oluşturmaktadır. Fakat sadece cerrahi ile tedavi edilen olguların %50'sinde ilk 2 yılda

metastatik hastalık gelişmekte ve nihayetinde kansere bağlı ölümler meydana gelmektedir (3). KİMK'de tümör büyümesi esnasında ana kitleden ayrılan mikrometastatik hücrelerin erken sistemik yayılımı bu başarısızlığın en önemli nedenidir. Sadece cerrahi yapılan olgularda uzak metastazlar (%20-50), yerel-bölgesel nükslerden (%5-15) daha sık meydana gelmektedir. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve perioperatif bakımdaki iyileşmelere rağmen, 5-yıllık sağkalım oranları T2 olgularda %63-83, pT3a olgularda %50-69, pT3b olgularda %15-29 ve pT4 olgularda %21-22 civarındadır (4,5). Bu evreye bağlı sağkalım azalmasının nedeni, tümör büyüme kinetiklerine bağlı olarak cerrahi esnasında subklinik mikrometastazların var olmasıdır. Bu nedenle cerrahi tedaviye sistemik kemoterapi (KT) uygulamalarının entegrasyonu önem kazanmaktadır. Perioperatif KT uygulamalarının mikrometastazları eradike ederek sağkalım üzerine olumlu etki sağladığı meme ve kolon tümörleri başta olmak üzere pek çok tümörde gösterilmiştir. Perioperatif KT sistektomi öncesi (neoadjuvan) veya sonrası (adjuvan) olarak uygulanabilir. Bu derlemede; neoadjuvan ve adjuvan KT çalışmalarındaki kanıtlar irdelenerek, bunların mesane kanseri tedavisindeki rol ve önemlerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

“Neoadjuvan KT yararını açık bir şekilde gösteren randomize faz III çalışmalar ve metaanalizler yayınlandıktan sonra bile neoadjuvan KT uygulanma oranları düşüktür. 2011’de yayınlanan bir çalışmaya göre Kuzey Amerika akademik referans merkezlerinde neoadjuvan KT uygulanma oranı ancak %12 civarındadır (7). Ülkemizde de neoadjuvan KT uygulamalarında genel bir gönülsüzlük dikkati çekmektedir.”

Neoadjuvan kemoterapi

Neoadjuvan KT’nin etkin olduğunu gösteren ikna edici düzey 1 kanıtlar birikmiş olmasına karşın, küresel olarak üroonkoloji kliniklerinde neoadjuvan KT’nin hala sınırlı olarak kullanıldığı görülmektedir. 1997-2003 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde neoadjuvan KT uygulanma oranı %1.2 ve adjuvan KT uygulanma oranının %10.4 gibi oldukça düşük düzeylerde olduğu rapor edilmiştir (6). Neoadjuvan KT yararını açık bir şekilde gösteren randomize faz III çalışmalar ve metaanalizler yayınlandıktan sonra bile neoadjuvan KT uygulanma oranları düşüktür. 2011’de yayınlanan bir çalışmaya göre Kuzey Amerika akademik referans merkezlerinde neoadjuvan KT uygulanma oranı ancak %12 civarındadır (7). Ülkemizde de neoadjuvan KT uygulamalarında genel bir gönülsüzlük dikkati çekmektedir.

Neoadjuvan KT potansiyel pek çok avantajlara sahiptir:

- Subklinik mikrometastazların sistemik tedavisine erken zamanda başlanmasını sağlamaktadır.
- Adjuvan KT’ye göre daha iyi tolere edilebilmektedir.
- KT ilaçlarının optimal dozda ve daha az toksisiteyle verilebilmesi sağlanabilmektedir. Operasyon sonrası

- hastaların üçte birinden fazlasında ciddi performans sorunları geliştiği için, hastaların bir kısmı ya hiç adjuvan KT alamamakta veya uygun doz ve sürelerde KT alamamaktadır. İşte bu grup hastaların da sistemik KT’den tam yararlanması sağlanabilmektedir.
- Tümörün kemoduyarlılığını in vivo değerlendirme şansı vermektedir.
- Hastalığın prognozu hakkında kıymetli bilgiler vermektedir.
- Evre düşmesi sağlanabilen olgularda daha iyi cerrahi rezektabilite olanağı sağlamaktadır.

Neoadjuvan KT’nin bazı potansiyel dezavantajları da vardır. En önemli sorun mevcut görüntüleme yöntemlerinin klinik evrelemedeki yetersizlikleridir. Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans ile yapılan klinik evrelemede, evreleme doğruluğu %70 civarındadır ve hastaların %30’unda yüksek veya düşük-evreleme hatası olmaktadır. Yetersiz evreleme nedeniyle KT’nin yarar sağlayamayacağı bazı olgulara gereksiz sisplatin-temelli tedavi verme, aşırı-tedavi yapma riski vardır. Özellikle klinik evre NOM0 olgularda bu risk mevcuttur. İkinci bir dezavantaj KT’ye dirençli olgularda, sistektominin gecikmesi hastalık progresyonuna yol açarak sağkalımı olumsuz etkilemesi olasıdır. Fakat KT altında progresyon gösteren olguların cerrahiden de yarar görmeyecek hasta grubu olduğunu hatırlamak gerekir.

Neoadjuvan kemoterapi çalışmaları

Erken dönem çalışmalarda neoadjuvan KT yararı gösterilememiştir ama bu çalışmalar olgu sayısının düşük olduğu, etkinliği düşük KT şemalarının kullanıldığı, erken kapatılmış çalışmalardır (8-10). İsveç, Finlandiya ve Norveç’te yapılan *Nordic Cystectomy Trial I* ve *II* çalışmaları anlamlı yarar gösteren ilk çalışmalar olmuştur. *Nordic trial I*’e klinik evre T1G3-T4NxM0 olgular alınmıştır. Neoadjuvan KT koluna RS öncesi 2 kür sisplatin ve doksorubisin ve kısa dönem 20 Gy radyoterapi (RT) verilmiş, kontrol kolundaki hastalara kısa dönem RT sonrası sistektomi uygulanmıştır. Çalışmada sadece pT3-4 altgrubunda %15’lik mutlak sağkalım yararı görüldüğü rapor edilmiştir (11). Daha sonra planlanan *Nordic Cystectomy Trial II* çalışmasında ilk çalışmadan farklı olarak; klinik T1G3 olgular alınmamış, kısa dönem RT kaldırılmış ve KT rejimi (3 kür sisplatin ve metotreksat) güçlendirilmiştir (12). 309 olgunun randomize edildiği *Nordic trial II*

çalışmasında, 5-yıllık genel sağkalım (GS) oranları neoadjuvan kolda %53 ve sistektomi kolunda %46 olarak saptanmıştır (p=0.23). Çalışmada pT0 evre düşme oranı neoadjuvan kolda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (%26’ya karşı %11, p=0.001). İki *Nordic* çalışmasının birleşik analizinde (n=620), 5-yıllık GS neoadjuvan kolda anlamlı olarak daha uzun olduğu (%58’e karşı %46 p=0.049, HR= 0.80) gösterilmiştir. Çalışmada en çok yarar gören altgrubun %11’lik mutlak risk azalması ile T3 olgular olduğu (HR=0.69) bildirilmiştir (12).

Neoadjuvan KT etkinliği araştıran randomize prospektif çalışmalar içinde 976 olgu ile en geniş olgu içeren çalışma *International Collaboration of Trialists* çalışmasıdır. Çalışmada T2-T4aNO-xM0 olgular; lokal tedavi (sistektomi veya RT) öncesi 21 günde bir 3 kür sisplatin, metotreksat, vinblastin (CMV) kombinasyon rejimi verilen KT koluna veya hemen lokal tedavi kollarına randomize edilmiştir (13). Çalışmanın 2011 yılında yayınlanan uzun dönem takip sonuçları neoadjuvan KT’nin etkinliğini açık olarak ortaya koymuştur. 10-yıllık GS’nin neoadjuvan KT alan grupta anlamlı olarak daha uzundur (%36’a karşı %30 p=0.037, HR 0.84). Neoadjuvan KT ile ölüm riskinde %16 azalma sağlanmaktadır. Neoadjuvan kolda 10-yıllık metastazsız sağkalım (HR=0.77) ve hastaliksız sağkalım da (HR=0.82) anlamlı olarak üstündür (14). CMV KT rejimi ile patolojik tam yanıt (pT0) sağlanabilen olguların oranı, lokal tedavi kolundan anlamlı olarak yüksektir (%32.5’a karşı %12.3). CMV kombinasyonu, toksisitesi ılımlı bir rejimdir. Hastalarda derece 3/4 toksisite olarak: lökopeni %16, trombositopeni %6.5 ve nötropenik ateş %10 oranında görülmüştür. Derece 3/4 renal toksisite görülmediği, kardiyovasküler ölümlerde artış olmadığı ve post-operatif komplikasyonlarda herhangi bir artış saptanmadığı bildirilmiştir. KT-ilişkili mortalitenin %1 olduğu rapor edilmiştir. CMV rejimi, böbrek fonksiyonu iyi olan, tümör boyutu büyük olan olgularda ve kötü diferansiye tümörlerde daha etkili olma eğilimindedir (13,14).

Kas invaziv mesane kanserinde neoadjuvan KT lehine önemli kanıtlar sunan diğer büyük çalışma, *Southwest Oncology Group* (SWOG)’un 8710 çalışmasıdır. Çalışmaya 317 klinik T2-4aNOM0 evre ürotelyal mesane kanserli olgu alınmış, neoadjuvan kola 3 kür 28 günde bir sisplatin, doksorubisin, metotreksat, vinblastin (MVAC) rejimi verilmiştir. 5-yıllık GS analizinde çalışma kolları arasında istatistiksel farklılık olmamakla birlikte tedavi-amaçlı-analizde (*intention-to-treat*); neoadjuvan koldaki 8.7 yıllık takipte 90 ölüm olayı

görüldürken, KT almayan kolda 8.4 yıllık takipte 100 ölüm olayının meydana geldiği ve ortalama GS'nin neoadjuvan kolda 77 ay, cerrahi kolda 46 ay (p=0.05) olarak saptandığı bildirilmiştir. MVAC rejimi ile elde edilen patolojik tam yanıt oranı (pT0) %38 olmuştur (%38'e karşı %15, p=0.001) ve pT0 elde edilen olgularda 5-yıllık sağkalım oranının %85 olması SWOG 8710 çalışmasının etkileyici bir verisi olarak dikkati çekmektedir (15). MVAC etkin bir kombinasyon rejimi olmakla birlikte hematolojik ve gastrointestinal sistem toksisiteilerinin yüksekliği dikkat çekmektedir. Derece 3/4 granülositopeni %56, trombositopeni %4.5, anemi %6.6 saptanmış ve hastaların %17'sinde derece 3 gastrointestinal toksisite (stomatit, bulantı, kusma, diyare ve kabızlık) rapor edilmiştir. Çalışmada KT-ilişkili ölüm bildirilmemiştir. Her iki kolda planlanmış sistektominin gerçekleştirilme oranı benzer olduğu (%81'e karşı %82) ve KT kolunda post-operatif komplikasyonlarda artış saptanmadığı bildirilmiştir.

SWOG 8710 çalışmasının sistektomi yapılan olgularının alındığı retrospektif bir analizde neoadjuvan KT'de cerrahi kalitesinin sonuçlara etkisi araştırılmıştır. Cerrahide negatif sınırlar elde edilebilmesi, 10 ve üstü LN çıkartılmasının sağkalım ve lokal nüks üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (16). Çalışma neoadjuvan KT alan olgularda cerrahi faktörlerin de tedavi sonuçları üzerine önemli etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle mesane kanseri operasyonlarının uzmanlaşmış cerrahi onkologlar içeren, yıllık operasyon sayısı yüksek merkezlerde yapılması gerekmektedir.

Neoadjuvan metaanalizler

Mevcut neoadjuvan KT çalışmalarını değerlendiren 2 büyük metaanaliz çalışması yapılmıştır. Winquist ve ark. 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında, inceledikleri 16 çalışmadan değerlendirmeye uygun toplam 2605 hasta içeren 11 çalışmanın metaanalizini yapmışlardır. Sisplatin-temelli neoadjuvan KT ile GS'nin %50'den %56.5'a yükseldiği, %6.5 mutlak yarar (HR=0.87, p=0.006) sağlandığı gösterilmiştir (17). Çalışmaların dördünde major patolojik yanıt ile iyileşmiş GS arasında ilişki bulunmuştur. *Advanced Bladder Cancer* (ABC) grubu 11 randomize çalışma ve 3005 olgu içeren metaanalizde; neoadjuvan KT ile 5-yıllık GS'da %5'lik mutlak yarar (HR=0.86, p=0.003) ve hastalısız sağkalımda %9'luk mutlak yarar (HR=0.78, p<0.0001) sağlandığı bildirilmiştir. Metaanalizin son derece önemli sonuçlarından birisi de neoadjuvan

KT rejimi olarak tek ajan sisplatinin yararlı etkisi olmadığının, sisplatin-temelli kombinasyon rejiminin gerekli olduğunun gösterilmesi olmuştur (18).

Neoadjuvan kemoterapi rejimi

Derece 1 kanıt sunan randomize çalışmalarda kullanılan KT rejimleri CMV ve MVAC gibi rejimler olmasına karşın, rutin pratikte yaygın olarak gemsitabin-sisplatin (GC) kombinasyonu tercih edilmektedir. Çünkü MVAC oldukça etkili rejim olmakla birlikte, yaşlı ve performans durumu kötü olan mesane kanserli olgularda toksisite profili nedeniyle endişe oluşturmakta ve klinik kullanımı sınırlamaktadır. MVAC yerine GC kombinasyon rejiminin tercih edilmesinin dayanaklarını, retrospektif çalışmalar ve metastatik mesane kanserlerinde yapılan GC ile MVAC'ın karşılaştırıldığı faz III çalışma oluşturmaktadır (19-21). GC kombinasyonu bu çalışmalarda MVAC kadar etkili ve toksisitesi daha düşük olmakla birlikte; retrospektif çalışmaların kanıt düzeyinin düşük olması ve metastatik evre hastalarda yapılan bir çalışmadan dolayı çıkarımlara dayanması nedeniyle önemli eleştiriler almaktadır. Memorial Sloan-Kettering Kanser merkezinde yapılan çalışmada, retrospektif olarak neoadjuvan 4 kür GC alan olgular (n=42), tarihsel kohort olarak aynı merkezde 4 kür MVAC almış (n=54) olgularla karşılaştırılmıştır (21). İki grup arasında pT0 oranları (%26'ya karşı %28) arasında farklılık olmadığı, GC kohortta 30 aylık izlemde nüks saptanmadığı bildirilmiştir. Buna karşın Weight ve ark. çoğunlukla neoadjuvan GC (%69) alan ve sistektomi yapılan 117 olguda ancak %7 oranında pT0 evre gerilemesi bildirmişlerdir (22). Fakat bu serideki olumsuz sonuç, KT rejiminden çok tanıdan cerrahiye kadar geçen süre aşırı uzun (ortalama 208 gün) olmasına bağlanmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada; neoadjuvan GC verilen 7 çalışmanın havuz analizi, bu rejimin etkinliğini ortaya koymuştur. Neoadjuvan GC rejimi ile %25.6 pT0 ve %46.5 <pT2 evre gerilemesi elde edildiği rapor edilmektedir (23). GC rejiminin MVAC ile karşılaştırıldığı GC kombinasyon rejiminin etkinliğini artırma ve toksisitesini iyileştirmenin amaçlandığı başka bir retrospektif çalışmada; modifiye GC rejimi 14 günde bir olarak verilmiş (n=29) ve %23.5 pT0 ve %48 <pT2 evre gerilemesinin olduğu, modifiye GC rejiminin çok iyi tolere edildiği bildirilmiştir (24).

Neoadjuvan olarak etkinliği kanıtlanmış MVAC rejiminin toksisitesini azaltmak amacıyla MVAC'ın modifiye şemaları da

yoğun olarak araştırılmaktadır. Klasik dozlarda MVAC rejiminin 14 günde bir *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) desteği ile verildiği şemalar *Accelerated MVAC* (AMVAC) veya *dose dense MVAC* (DDMVAC) olarak anılmaktadır. Doz yoğun bu şemalarda tedavi aynı zamanda daha hızlı tamamlanarak, hastalar cerrahiye daha erken verilebilmektedir. Blick ve ark. 80 KİMK'li olgunun retrospektif incelemesinde neoadjuvan 3 veya 4 kür AMVAC alan olguların %43'ünde pT0, %10'unda pTis ve pTa evre gerilemesi saptandığı ve 2-yıllık GS'nin %77 olduğunu bildirilmişlerdir (25). Olguların %87'sinin planlanan AMVAC tedavisini, doz azaltımı veya tedavi gecikmesi olmaksızın tamamladığı, toksisitenin ılımlı olduğu, derece 3/4 nötroopeninin %12 civarında kaldığı olduğu rapor edilmiştir. Plimack ve ark. AMVAC şemasının 3 kür kullanıldığı ve neoadjuvan KT'nin 6 haftada tamamlandığı çok merkezli faz II çalışmalarında; pT0 oranının %39.4, <pT2 oranının %9.1 olarak saptandığını, 33 olgudan 30'unun planlanan KT'yi tam alabildiği, derece 3/4 toksisitenin olguların %22'sinde geliştiğini rapor etmişlerdir (26).

Neoadjuvan tedavide sisplatin yerine karboplatinin konduğu üçlü kombinasyon rejimlerinin etkinliği de araştırılmıştır. SWOG 02219 çalışmasında; araştırılan paklitaksel, karboplatin, gemsitabin (PCG) kombinasyon rejiminin hedeflenen etkinliğe ulaşmada başarısız olduğu ve bir olguda tedavi-ilişkili ölüm saptandığı bildirilmiştir (27). PCG rejimi verilen bir başka çalışma da beklenenden çok tedavi-ilişkili ölümler nedeniyle erken kapatılmıştır (28).

Siefker-Radtke ve ark. prospektif bir faz II çalışmada, neoadjuvan DDMVAC ve bevasizumab kombinasyonu etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmada evre düşmesi olguların %45'inde sağlanmış ama antianjiyogenik biyolojik ajan olan bevasizumabın evre düşmesi üzerine ek katkısı olmadığı bildirilmiştir (29). Bir başka GC bevasizumab çalışması da cerrahi komplikasyonların yüksek olması nedeniyle erken kapatılmıştır (30). Sunitinib, sorafenib, erlotinib, lapatinib, dasatinib gibi pek çok hedefe yönelik ajanların KİMK'de etkinlik ve toksisite araştırmaları halen devam etmektedir. Yeni biyolojik ajanların sisplatin-temelli rejimlere kombine edilme çalışmalarında toksisite artışı önemli bir sorun olarak görünmektedir.

Neoadjuvan kemoterapide evre gerilemesi

Neoadjuvan KT ile tümörde evre gerilemesinin sağkalım ile ilişkisi gösterilmiştir. Evre

“Çalışmadaki önemli sonuçlardan birisi de, neoadjuvan KT ile pT0N0 evre gerilemesi olan olguların 5-yıllık sağkalım oranlarının, cerrahi ile pT0N0 evre gerilemesi saptanan olgulardan daha uzun olduğunu gösterilmesi olmuştur.”

gerilemesi, kemoterapinin mikrometastatik hastalığa etkinliğini yansıtır ve prognoz ve kemoduyarlılığın bir göstergesi olarak kullanılabilir. Sonpavde ve ark. SWOG 8710 çalışmasında neoadjuvan KT verilen olgularda yaptıkları retrospektif analiz bu konuda çok değerli bilgiler sağlamıştır (31). Çalışmada sistektomide olguların %30’unda pT0, %44’ünde <pT2 (pT0, pTa, pT1, pTis) evre gerilemesi saptanmıştır. Geri kalan %26’lık grubu \geq pT2 hastalık saptananlar ve değişik nedenlerle cerrahi yapılamayanlar oluşturmuştur. Gruplar arasındaki ortanca GS karşılaştırıldığında; \geq pT2 olgularda GS’nin pT0 olgulardan anlamlı olarak kötü (3.7 yıl’a karşı 13.6 yıl, $p=0.006$), rezidü invaziv olmayan hastalığa (pTa, pTis, pT1) evre gerilemesi olan olgularda GS’nin pT0 olgulara yakın olduğu (10.6 yıl’a 13.6 yıl, $p=0.054$) olduğu bildirilmiştir (31). Çalışmada LN pozitif olgularda ortanca GS 2.4 yıl ile en kötü grubu oluşturmaktadır. SWOG 8710 çalışması altgrup analizinde hem klinik T2N0 hem de klinik T3-4N0 olgularda anlamlı evre gerilemesi olduğu (T2N0 olgularda %39 pT0, %55 <T2 evre gerilemesi ve T3-4N0 olgularda %24 pT0, %35 <pT2 evre gerilemesi) saptanmıştır. Nordik çalışmalarının retrospektif analiz çalışması da neoadjuvan KT ile evre gerilemesi hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Çalışmada klinik T3 olgular neoadjuvan KT’den bariz yarar gören grubu oluşturmuş ve neoadjuvan KT ile evre gerilemesi cerrahi koldan anlamlı olarak fazla (%17.6’a karşı %6.1, $p=0.01$) olduğu saptanmıştır (32). Klinik T2 olguların ise neoadjuvan KT’den anlamlı yarar görmediği, KT ve cerrahi kollar arasında evre gerilemesi oranlarında istatistiksel farklılık olmadığı bildirilmiştir. Bunun nedeni klinik T3 olguların T2 olgulara göre daha büyük ve daha infiltratif tümör kitlesine sahip olması, dolayısıyla mikrometastatik hastalık oranının daha fazla olması olabilir.

Çalışmadaki önemli sonuçlardan birisi de, neoadjuvan KT ile pT0N0 evre gerilemesi olan olguların 5-yıllık sağkalım oranlarının, cerrahi ile pT0N0 evre gerilemesi saptanan olgulardan daha uzun olduğunu gösterilmesi olmuştur (%88.2’ye karşı %57.1, $p=0.001$). Neoadjuvan KT ile tam evre düşmesi saptanan olgularda 5-yıllık ölüm riskinde mutlak azalma %31 olmuştur (32). SWOG ve Nordik çalışmaları neoadjuvan KT ile patolojik tam yanıt gösteren olgularda olduğu gibi, invaziv olmayan rezidü tümöre (pTa, pTis, pT1) evre gerilemesi olan olgularda da sağkalım yararı olduğunu göstermektedir.

Adjuvan kemoterapi

Kasa invaziv mesane kanserinde subklinik metastatik hücrelerle mücadele için adjuvan KT, teorik olarak neoadjuvan KT’ye alternatif yöntemdir. Adjuvan KT kararı patolojik evrelemeye dayandığı için nüks riski düşük olgulara gereksiz KT verilmemesi önemli bir avantajı oluşturur. Fakat mesane kanseri hastalarının genellikle yaşlı hastalar olması, radikal sistektomi ameliyatının morbiditesi yüksek bir cerrahi olması nedenleriyle post-op komplikasyonlar yüksektir. Bu nedenlerle post-op dönemde KT’ye tolerans daha düşüktür. Planlanan tedaviyi tamamlama oranları ve doz intensiteleri düşmektedir. Ayrıca olguların %30’undan fazlasında komplikasyonlar nedeniyle, cerrahi sonrası 90 gün boyunca adjuvan KT uygulanamamaktadır (33). Sistemik tedaviye başlamanın gecikmesi adjuvan KT için bir başka dezavantaj oluşturmaktadır. Deneysel tümör kinetik çalışmaları, adjuvan tedavinin yararlı olabilmesi için mümkün olduğu kadar erken başlatılması gerektiğini bildirmektedir. Teorik olarak cerrahi ile primer kitlenin alınması mikrometastatik hücreler üzerinde proliferatif etki yapabilmekte ve adjuvan tedavinin başlamasında gecikme mikrometastatik hücrelerde ilaç rezistansı ihtimalini de arttırabilmektedir (34).

Mesane kanserlerinde adjuvan KT’nin etkinliği yaklaşık 40 yıldır araştırılmasına rağmen, henüz adjuvan KT yararını gösteren 1. düzey kanıt ortaya konamamıştır. Literatürde adjuvan KT ile ilgili mevcut randomize çalışmalar yeterli hasta alımı yapılamadığı için az sayıda olgu içeren, erken kapatılmış, ciddi yöntem sorunları içeren çalışmalardır (33,35-40). Logothetis ve ark. retrospektif çalışmalarında; 1981-1986 yılları arasında adjuvan sisplatin, siklofosfamid, adriamisin (CISCA) kombinasyon rejimi uyguladıkları nüks riski yüksek 71 olguyu, gözlem koluna alınan nüks riski yüksek ve düşük olgularla karşılaştırmışlardır (35). Ortanca 118 haftalık takipte, nüks riski

“... lokalize ve ileri evre kas invaziv tümörlerde, hastanın performans durumu ECOG 0-2 ve renal fonksiyonları sisplatin-temelli kemoterapi almaya uygun ise neoadjuvan KT önerilmelidir. Neoadjuvan KT rejimi olarak GC, MVAC ve DDMVAC kullanılabilir.”

yüksek olgularda adjuvan KT’nin hastalısız sağkalım avantajı oluşturduğu (%70’e karşı %37, $p=0.00012$) bildirmişlerdir. Skinner ve ark. pT3-4 ve nod pozitif olgularda yaptıkları bir çalışmada 4 kür sisplatin, adriamisin ve siklofosfamid içeren KT kolu ve gözlem kolu karşılaştırılmıştır (36). Adjuvan KT alan olgularda 3-yıllık progresyona kadar geçen zaman (%70’e karşı %46, $p=0.001$) ve ortanca sağkalım (4.3 yıla karşı 2.3 yıl, $p=0.0062$) anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Fakat çalışmanın içerdiği olgu sayısının az olması nedeniyle sonuçların hedeflenen istatistiksel sağkalım farkını yansıtacak güçte değildir. Bir başka çalışmada pT3-pT4 ve/veya pelvik lenf nodu pozitif olan olgularda adjuvan 3 kür MVAC ve MVEC KT ile nüksüz sağkalım avantajı ($p=0.0015$) sağlandığı bildirilmiştir (37). Bu çalışmada yetersiz hasta alımı nedeniyle erken kapatılmış olması, cerrahi koldaki olgulara nükste KT önerilmemiş olması gibi ciddi yöntem eksiklikleri taşımaktadır. Svatek ve ark. uluslararası 11 merkezden herhangi bir çalışmaya girmeden adjuvan KT almış 932 olgulardan oluşturulan bir kohort’un verilerini retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Adjuvan KT ile GS’nin iyileştiği (HR: 0.83, $p=0.017$) bildirilmiştir. Adjuvan KT’nin mesane dışı yayılım gösteren pT3 ve üstü olgular ile nod pozitif olgular gibi yüksek risk gruplarında yararlı ($p<0.001$) olduğu bildirilmiştir. Çalışma geniş olgu grubu içeriyor olmasına rağmen, hasta seçim taraflılığı gibi yöntem sorunu içermektedir (41).

Adjuvan KT etkinliğini araştıran 2 metaanaliz çalışması yapılmıştır. ABC metaanaliz çalışmasında 11 randomize kontrollü çalışmadan ancak 283 olgu havuza toplanabilmıştır. Çalışma 3 yılda %9’luk mutlak sağkalım yararı bildirmekle birlikte, çalışma otörleri de metaanalizdeki veri kalitesinin kötü olduğunu belirtmişlerdir (38). Ruggeri ve ark. bütün adjuvan çalışmaların sonuçlarını birleştirerek yaptıkları çalışmada GS ve hastalısız sağkalımda

“...*Second International Consultation on Bladder Cancer grubu adjuvan tedavi kararı için kanıtların yetersiz olduğunu belirttikleri raporlarında, neoadjuvan KT almamış, sistektomi sonrası KT verilmesine medikal olarak uygun olan pT3-4 ve/veya nod pozitif olgularda sisplatin bazlı adjuvan KT önermektedirler (derece B öneri). Adjuvan KT’de sisplatin içermeyen rejimler, çalışmalar dışında rutin pratikte önerilmemektedir (derece A öneri)*”

adjuvan KT lehine sonuçlara ulaşmalarına karşın veri kalitesi bu metaanalizde de düşüktür (39). Bu çalışmaların verilerinden düzey 1 kanıt elde edilmesi mümkün değildir.

Mesane kanserinde kişiselleştirilmiş tedaviye doğru

Mesane kanserinde neoadjuvan KT başta olmak üzere, perioperatif KT’den yarar görece

kemoduyarlı hastaları *de novo* kemodirençli olgulardan ayırt etmek çözüm bekleyen önemli sorunlardan birisidir. Neoadjuvan KT’ye patolojik yanıt tam olarak değerlendirilebildiği için kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesinde önemli bir modalitedir. Bazal genomik ve proteomik analiz bulgularının KT sonucu ile değerlendirilebilmesiyle, kemoduyarlı grubun saptanması mümkün olabilecektir. Bu konudaki öncü çalışmalardan birisinde, neoadjuvan KT verilen ve opere edilen ürotelyal karsinomlu 57 olguda, klinik sonuçlar ile *Breast Cancer Susceptibility Gene 1 (BRCA1)* mRNA gen ifadenme düzeyleri araştırılmıştır (42). BRCA1 ifadenme düzeyleri düşük/orta olan olgularda pT0 elde edilme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%66’ya karşı %22 p=0.01). Ortanca sağkalım bu grupta BRCA1 ifade düzeyi yüksek gruba göre daha uzundu (168 ay’a karşı 34 ay, p=0.002). Japonya’da yapılan 2 çalışmada ise genom-çapında cDNA mikrodizilim yöntemi ile neoadjuvan KT’ye yanıt ve yanıtızlıkla ilişkili genler araştırılmıştır. Neoadjuvan olarak MVAC KT’si alan olguların biyopsi örneklerinde yanıtı öngörmede yararlı olan 14 gen, neoadjuvan GC KT’si alan olguların (n=37) biyopsi örneklerinde 12 gen saptanmıştır (43,44). Kişiselleştirilmiş tedavi açısından oldukça ümit verici olan bu bilgilerin yeni çalışmalarla teyidi ve validasyon çalışmalarının sonuçlarını beklememiz gerekmektedir.

Sonuç ve öneriler

Kas invaziv mesane kanserli olgularda perioperatif tedavi seçimi (Neoadjuvan KT

mi? adjuvan KT mi?) tartışması geride kalmıştır. KIMK’de neoadjuvan çalışmalarının uzun dönem sağkalım sonuçları düzey 1 kanıt sunarken, adjuvan tedavi çalışmalarından henüz ikna edici güçlü bir kanıt yoktur. KIMK’li hastaların neoadjuvan KT’den yararlanması için düzey 1 kanıtların göz ardı edilmeden, olguların cerrahi öncesi multidisipliner olarak değerlendirilmesi gerekir. Mevcut literatür ışığında lokalize ve ileri evre kas invaziv tümörlerde, hastanın performans durumu ECOG 0-2 ve renal fonksiyonları sisplatin-temelli kemo-terapi almaya uygun ise neoadjuvan KT önerilmelidir (45-50). Neoadjuvan KT rejimi olarak GC, MVAC ve DDMVAC kullanılabilir. Fakat sisplatin içermeyen herhangi bir kombinasyon rejimi çalışmalar dışında kullanılmamalıdır. Adjuvan KT klinik pratikte rutin tercih edilecek bir sistemik tedavi modalitesi değildir. Öncelik neoadjuvan KT’de olmalıdır. Avrupa Üroloji Derneği yayınladığı Şubat 2012 güncellenmiş kılavuzunda, adjuvan KT’yi sadece klinik çalışmalar çerçevesinde tavsiye etmektedir (48). Bununla birlikte *Second International Consultation on Bladder Cancer grubu adjuvan tedavi kararı için kanıtların yetersiz olduğunu belirttikleri raporlarında, neoadjuvan KT almamış, sistektomi sonrası KT verilmesine medikal olarak uygun olan pT3-4 ve/veya nod pozitif olgularda sisplatin bazlı adjuvan KT önermektedirler (derece B öneri). Adjuvan KT’de sisplatin içermeyen rejimler, çalışmalar dışında rutin pratikte önerilmemektedir (derece A öneri)* (51).

Kaynaklar

1. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11(6):1731-9.
2. Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2002;167:1573-1583.
3. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU Int* 2011;108(4):539-45.
4. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2414-22.
5. 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.
6. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007;178(2):451-4.
7. Feifer AJ, Taylor M, Shouery M, et al. Multi-institutional quality-of-care initiative for nonmetastatic, muscle-invasive, transitional cell carcinoma of the bladder: Phase I. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl 7): abstr 240.
8. Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, et al. Neoadjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991;67(6):608-15.
9. Martinez-Piñero JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):964-73.
10. Bassi P, Pagano F, Pappagallo G, et al. Neoadjuvant M-VAC of invasive bladder cancer: the G.U.O.N.E. multicenter phase III trial [abstract]. *Eur Urol* 1998;33(Suppl 1):142
11. Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996;155(6):1903-6.
12. Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer-Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol*. 2002;36(6):419-25.
13. International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *International collaboration of trialists. Lancet* 1999;354(9178):533-40.
14. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2171-7.

15. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349(9):859-66.
16. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004 Jul 15;22(14):2781-9.
17. Winkvist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):561-9.
18. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202-5.
19. 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 Sep;18(17):3068-77.
20. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602-8.
21. Dash A, Pettus JA, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer* 2008;113(9):2471-7.
22. Weight CJ, Garcia JA, Hansel DE, et al. Lack of pathologic down-staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary series. *Cancer* 2009;115(4):792-9.
23. Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, et al. Pooled Analysis of Clinical Outcomes with Neoadjuvant Cisplatin and Gemcitabine Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Urol* 2012 Oct 31. pii: S0022-5347(12)05429-8. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.120. [Epub ahead of print]
24. Karaoglu A, Nieh P, Canter D, et al. Efficacy and tolerability of biweekly gemcitabine plus cisplatin (GEMCIS) or gemcitabine plus paclitaxel (GEMPAC) as neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2012 (suppl; abstr e15006).
25. Blick C, Hall P, Pwint T, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (AMVAC) as neoadjuvant chemotherapy for patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 2012;118(16):3920-7.
26. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, et al. Neoadjuvant accelerated MVAC (AMVAC) in patients with muscle invasive bladder cancer: Results of a multicenter. phase II study. *Journal of Clinical Oncology*, 2012 Vol 30, No 15, suppl (May 20 Supplement), 4526.
27. deVere White RW, Lara PN Jr, et al. A sequential treatment approach to myoinvasive urothelial cancer: a phase II Southwest Oncology Group trial (S0219). *J Urol* 2009;181(6):2476-80.
28. Smith DC, Mackler NJ, Dunn RL, et al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in patients with locally advanced carcinoma of the bladder. *J Urol* 2008;180(6):2384-8.
29. Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Corn PG, et al. Neoadjuvant chemotherapy with DD-MVAC and bevacizumab in high-risk urothelial cancer: Results from a phase II trial at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2012 (suppl; abstr 4523)
30. Chaudhary UB, Golshayan AR, Brisendine A, et al. Phase II trial of neoadjuvant cisplatin, gemcitabine and bevacizumab followed by radical cystectomy (RC) in patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. *J Clin Oncol*, 2011;29(Suppl 7) abstract 276.
31. Sonpavde G, Goldman BH, Speights VO, et al. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2009;115(18):4104-9.
32. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2012;61(6):1229-38.
33. Donat SM, Shabsigh A, Savage C, et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol* 2009;55(1):177-85.
34. Fisher B, Gunduz N, Coyle J, et al. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res*. 1989;49(8):1996-2001.
35. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J Clin Oncol* 1988;6(10):1590-6.
36. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):459-64.
37. Stöckle M, Wellek S, Meyenburg W, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urology* 1996;48(6):868-75.
38. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD006018.
39. Ruggieri EM, Giannarelli D, Bria E, et al. Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma: a pooled analysis from phase III studies. *Cancer* 2006;106(4):783-8.
40. Cognetti F, Ruggieri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23(3):695-700.
41. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2010;16(17):4461-7.
42. Font A, Taron M, Gago JL, et al. BRCA1 mRNA expression and outcome to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *Ann Oncol* 2011;22(1):139-44.
43. Takata R, Obara W, Fujioka T. Study of the prediction system for clinical response to M-VAC neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. *Aktuelle Urol* 2010;41 Suppl 1:S41-5.
44. Kato Y, Zembutsu H, Takata R, et al. Predicting response of bladder cancers to gemcitabine and carboplatin neoadjuvant chemotherapy through genome-wide gene expression profiling. *Exp Ther Med* 2011;2(1):47-56.
45. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012;62(3):523-33.
46. Nabil I, Sanaa E, Bensouda Y, et al. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy: what is the best treatment of muscle invasive bladder cancer? *Oncol Rev* 2011;5:186-89.
47. Pouessel D, Mongiat-Artus P, Culine S. Neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: Ready for prime time? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Sep 26. doi:pii: S1040-8428(12)00176-X. 10.1016/j.critrevonc.2012.09.002. [Epub ahead of print]
48. http://www.uroweb.org/gls/pdf/07_Bladder%20Cancer_LR%2011.pdf
49. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
50. http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi45.full.pdf+html
51. Sternberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Chemotherapy for Urothelial Carcinoma-Neoadjuvant and Adjuvant Settings. *Eur Urol* 2012 Aug 14. [Epub ahead of print].