

Metastatik mesane kanseri sistemik tedavisi

Systemic chemotherapy in metastatic bladder cancer

Dr. Burcu Çakar, Dr. Erdem Göker

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Ürotelyal mesane kanserleri sıklıkla erkeklerde ileri yaşta karşımıza çıkmaktadır. Non-invaziv hastalık genel olarak iyi prognoza sahip olmakla birlikte, kas invaziv hastalığa sahip hastaların %25'i tanı esnası veya sonrasında metastaz geliştirebilmektedir. Bu makalede standart tedavi seçenekleri tartışılmış ve gelecekte tedaviye yön verebilecek hedef moleküllerden de kısaca bahsedilmiştir. Mevcut verilere dayanarak, iyi performans durumu olan hastalarda cisplatin bazlı tedaviler ilk seçenek olarak tercih edilmeli, carboplatin sadece cisplatin alamayacak hastalarda kullanılmalıdır. İkinci basamak tedavide herhangi bir ajanın en iyi destek tedavi ile karşılaştırmasında net bir üstünlüğü saptanamamakla birlikte, tek faz III çalışması bulunan vinflunin Avrupada 2.hat tedavide standart kullanıma girmiştir. Standart kemoterapi şemalarıyla hedef moleküllerin kombinasyonunu değerlendiren süregelen çalışmalar, bu ajanların gelecekte mesane kanserindeki rolünü daha net tanımlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Metastatik mesane kanseri, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi

İletişim (✉): erdem.goker@gmail.com

ABSTRACT

Urothelial carcinoma of urinary bladder occurs mainly in men at older ages. Although non-invasive disease carries an excellent prognosis, %25 patients with muscle invasive disease present with metastasis or develop systemic involvement during follow-up. Systemic chemotherapy is the standard approach for metastatic bladder cancer. The standard treatment alternatives and also molecularly targeted therapy options that will take part in the future management of bladder cancer are reviewed in this article. Regarding the present data, cisplatin based chemotherapy options should be the first choice for patients with good performance status whereas carboplatin could be preferred for the others. In the second line treatment, there is not a present randomised study to confirm the superiority of any agent over best supportive care whereas vinflunin with the only phase III study has become the standard second-line in Europe. Ongoing studies about molecularly targeted drugs and standart chemotherapy combinations will clarify the exact role of these drugs in the future management of bladder cancer.

Keywords: Metastatic bladder cancer, chemotherapy, molecularly targeted drugs

Mesane kanseri, ABD de en sık rastlanan 4. kanser tipi olup 2012 yılında 73.510 yeni vaka ve buna bağlı 14.880 ölüm olacağı tahmin edilmektedir (1).

Vakaların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır, erkek/kadın oranı 3:1dir. Hastalıkta ortalama tanı yaşı 65 olduğundan tüm evrelerde komorbidite tedavi yönetimini kısıtlayabilen önemli bir faktördür.

Histolojik olarak mesane kanserlerinin %90'dan fazlası değişici epitel hücreli kanser, geri kalanı ise yassı hücreli kanser ve adenokarsinomlardır. Diğer solid tümörler ile karşılaştırıldığında değişici epitel hücreli (ürotelyal) karsinomun kemosenitivitesi yüksektir (2). Mesane kanserlerinin %70'den fazlası erken evrede (Ta ve T1) karşımıza çıkmakta, T2 ve üzerindeki vakaların yaklaşık yarısında tanı esnasında veya sonrasında metastaz saptanmaktadır (2).

Metastatik mesane kanserinde tek tedavi seçeneği halen kemoterapidir. 1976 da tek ajan cisplatin kemoterapisinin etkinliğinin mesane karsinomunda faz II çalışmalarda gösterilmesinden bu yana kemoterapi şemaları ağırlıklı olarak cisplatin içeriklidir (3). Bu derlemede

metastatik mesane kanserinde geleneksel tedavi şemaları ve gelecekte tedavi yönetiminde rol oynayabilecek hedef moleküller tartışılacaktır. Belirtilen tedavi alternatiflerinin tamamı ürotelyal karsinom histolojisinde değerlendirilmiştir. Diğer nadir histolojik tipler bu makalede tartışılmayacaktır.

Tek ajan kemoterapi

Cisplatin bilinen en etkin ajan olmakla birlikte; gemsitabin, vinka alkaloidleri, antirasiklinler, metotreksat, taksanlar ve ifosfamid çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir (4-7). Tek ajan kemoterapilerle kısa yanıt süreleri elde edildiğinden ve sağkalımda belirgin bir iyileşme sağlanamadığından şu an için standart yaklaşımın bir parçası değildir.

Kombinasyon rejimleri

Cisplatin bazlı rejimler

Çalışmalarda tek ajan cisplatin ile elde edilen yanıt oranları sonucunda mesane kanserinde ilk değerlendirilen kombinasyon rejimleri

de cisplatin bazlı olmuştur. CISCA (cisplatin, siklofosamid, doksorubisin) ve CMV (cisplatin, metotreksat, vinblastin) 1980'li yıllarda yaygın olarak kullanılmakla birlikte tek ajan cisplatine göre sağkalım ve yanıt oranlarında belirgin bir üstünlük sağlayamamıştır (8,9).

1989 da MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin, cisplatin) rejiminin ürotelyal karsinomlarda kullanılmasıyla %72 cevap oranı, %36 komplet remisyon ve 13.1 aylık medyan sağkalım elde edilmiş ve MVAC standart kullanıma girmiştir (10). Eklenen yeni kemoterapi semalarına karşın, MVAC halen metastatik mesane kanserinde 1. hat tedavinin ana seçeneklerinden birini oluşturmaktadır. MVAC rejiminde toksisite oranları yüksektir; myelosupresyon, nötropenik ateş, sepsis, mukozit sık görülen yan etkilerdir ve kemoterapi ile ilişkili ölümler çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (11,12). Granülosit-koloni stimüle edici faktörlerin (G-CSF) rutin kullanımı, myelosupresyon ve mukozit riskini azaltabilir. Bu rejimin toksisitesinin yüksek olması nedeniyle farklı cisplatin içeren kombinasyonlar değerlendirilmiş; hiçbiri MVAC kadar etkin bulunmamıştır (8,13).

MVAC ile elde edilen yanıt oranlarını arttırmak için EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) faz III çalışmasıyla G-CSF eşliğinde yüksek doz yoğun MVAC (HD-MVAC), MVAC ile karşılaştırılmış; komplet yanıt (%21'e karşılık %9) ve progresyonsuz sağkalım (PS) (9.5 aya karşılık 8.1 ay) oranlarında iyileşme görülmeyle birlikte medyan toplam sağkalımda (TS) istatistiksel anlamlı değere ulaşılmamıştır (15.1 aya karşılık 14.9 ay) (14). Sağkalımda belirgin fark yaratmamakla birlikte HD-MVAC daha az toksisite ile ilişkili olduğundan tercih edilebilmektedir.

Cisplatin içerikli kombinasyon kemoterapileri ile ulaşılan medyan TS süresi yaklaşık 13 aydır. Sağkalım avantajı çalışmalarda net olarak tanımlanmış olsa da tedavi ile ilişkili toksisite riski mevcuttur. Visseral organ tutulumu olan ve tedavi öncesi performans durumu kötü olan hastalarda cisplatin ile yanıt oranları daha az olarak saptanmıştır. Kötü risk faktörlerine sahip olan ve olmayan hastalarda medyan TS sırasıyla 9 ila 32 ay arasında değişmektedir. Standart tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesinden önce yaklaşık bu grup hastalarda ulaşılan medyan TS nin yaklaşık 6 ay olduğu düşünülürse kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda elde edilen sağkalım avantajının kısa olduğu akıldadır tutulmalıdır (15, 16).

İkinci jenerasyon ilaçlar

İkinci jenerasyon ilaçlardan en ümit verici olanlar gemisitabin ve taksanlardır. Tek ajan gemisitabin ile ürotelyal karsinomlarda %22-24 yanıt oranlarının elde edilmesiyle gemisitabin-cisplatin (GC) faz II çalışmaları geliştirilmiş ve %41-52 yanıt oranlarına ulaşılmıştır (17-22). Üç faz II çalışmanın birlikte değerlendirildiği bir analizde GC ile ortalama sağkalım 13.2 ay ve beklenen 4 yıllık sağkalım %13'dür (23). MVAC rejiminin değerlendirildiği çalışmalar ile benzer şekilde visseral metastaz varlığı ve ek olarak hemoglobin düşüklüğünün olumsuz prognostik rolü olduğu gösterilmiş, performans durumunun sağkalımda öngörücü değeri olduğu gösterilememiştir.

Maase ve ark. tarafından tasarlanan faz III çalışmada GC kombinasyonu MVAC rejimi ile karşılaştırılmıştır (24). Yanıt oranları %49'a karşılık %46, PS 7.4 aya karşılık 7.4 ay ve medyan TS 13.8 aya karşılık 14.8 ay olarak saptanmıştır. Her 2 kolda istatistiksel anlamlı yanıt ve sağkalım farkı olmamakla birlikte toksisite ve tolerabilite açısından GC kolu daha güvenilir bulunmuştur. GC kolunda grade 3-4 anemi ve trombositopeni daha sık olmakla birlikte; GC ve MVAC kolunda sırasıyla nötropenik sepsis oranı %1 ve %12'dir. Çalışmada medyan TS visseral organ metastazı olan ve olmayan grupta sırasıyla 10.3 ay ve 18.4 ay; Karnofsky 70 ve 80-100 olan hastalarda sırasıyla 8.3 ay ve 16 ay olarak saptanmıştır. Çalışma her 2 kolun denkliliğini göstermek amacıyla tasarlanmış olmasa da elde edilen sonuçlar çoğu klinisyenin daha az toksisite nedeniyle 1. hatta GC rejimini tercih etmesine neden olmuştur. Çalışma GC'nin MVAC'a göre daha az toksik olduğunu ortaya koysa da, GC ve HD-MVAC rejimini birebir karşılaştıran faz III çalışma mevcut değildir.

GC tedavisinin standart 4 haftalık uygulaması dışında 21 günde bir uygulanan siklusları da değerlendirilmiştir. Mevcut sonuçlar 28 günlük şemalarla birebir karşılaştırmayı içermese de yanıt oranları benzer görünmektedir (19, 22).

HD-MVAC'ı doz yoğun GC (DD-GC) ile karşılaştıran bir çalışmada da her 2 kolda yanıt oranlarının benzer, toksisitenin ise DD-GC de daha az olduğu gösterilmiştir (25).

Taksanlar (paklitaksel ve dosetaksel) sırasıyla metastatik mesane kanserinde faz II çalışmalarda ilk hatta %42 ve %31, daha önce tedavi almış hastalarda %7 ve %13 yanıt oranları gösterince cisplatin ile kombinasyonu değerlendirilmiştir (26-29). Cisplatin-dosetaksel kombinasyonu ile faz II

çalışmalarda yanıt oranı %52-58, medyan TS 8-10.4 ay; cisplatin-paklitaksel ile yanıt oranı %50 ve medyan TS 10.6 ay saptanmıştır (30-32). Dosetaksel-cisplatin kombinasyonunu MVAC ile karşılaştıran faz III çalışma, MVAC'ın PS, yanıt oranı ve medyan TS açısından üstün olduğunu göstermiştir (33).

Çalışmalarda MVAC rejimine belirgin üstünlüğü saptanmayınca taksanların GC kombinasyonuna eklenmesiyle üçlü rejimler gündeme gelmiştir. EORTC faz III çalışmasıyla metastatik ürotelyal kanserlerde PCG (paklitaksel, cisplatin, gemisitabin) GC ile karşılaştırılmış, objektif yanıt oranları (%57'ye karşılık %46) arasında PCG lehine istatistiksel anlamlı fark bulunmasına karşın, ortalama sağkalım (15.7 aya karşılık 12.8 ay) ve PS (8.8 aya karşılık 7.7 ay) açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. PCG ile artmış lökopeni ve febril nötropeni (%12.5'a karşılık %3.8); GC ile daha fazla trombositopenik hemoraji (%6.8'e karşılık %11.4) belirtilmiştir (34). Bu sonuçlarla PCG, GC'nin bir alternatifi olarak görülmemektedir.

Sonuç olarak metastatik 1. hat tedavide standart öneri **MVAC** veya **GC** kemoterapilerini içermektedir.

Cisplatin kullanılmayan hastalar

Cisplatin metastatik mesane kanserinde en etkili ajan olarak görünse de çalışmalarda performans durumu, tedavi etkinliğini belirleyen en önemli parametrelerden biridir. Hastaların %50'si 1. hat tedavide cisplatin içeren kombinasyon kemoterapilerini kullanamamaktadır. Consensus Working Group; cisplatin bazlı kemoterapinin aşağıdaki koşullardan herhangi birine sahip hastada uygun olmayabileceğini belirtmiştir: ECOG ≥ 2 veya Karnofsky % 60-70 ve altında olması, kreatin klirensinin 60 ml/dk'dan az olması, CTCA4 v4 (common terminology criteria for adverse events) ile grade ≥ 2 iştme kaybı, CTCA4 v4 grade ≥ 2 periferik nöropati ve NYHA klas III ve üzeri kalp yetmezliği (35). Dikkat edilmesi gereken bir nokta, ileri yaştan tek başına cisplatin kullanılmasını engelleyecek bir durum olmamasıdır.

Cisplatin kullanamayacak hastalarda carboplatin bazlı rejimler, tek ajan taksan veya gemisitabin bir alternatif olabilir (36). M-CAVI (metotreksat, carboplatin, vinblastin) ve GCa (gemisitabin, carboplatin) tercih edilebilecek kombinasyon kemoterapileridir. EORTC 30986 çalışmasında bu iki kombinasyon rejimi karşılaştırıldığına GCa nin objektif yanıt oranlarında

Tablo 1. Hedef moleküller ile ilişkili faz II çalışmaları.

Yazar	Tedavi	Sonuç
Hoosier Onkoloji Grup (55)	GC+bevasizumab	Yanıt oranı:%72 PS: 8.2 ay TS:20.4 ay
Galsky ve ark. (56)	GC+sunitinib	Toksosite nedeniyle sonlandırılmış
Krege ve ark. (57)	GC+sorafenib	Yanıt oranı: %82 karşılık %78 PS:6.3 ay vs. 7.2 ay
Philips ve ark. (58)	GC+gefitinib	Yanıt oranı: %48, PS:7 ay, TS:15 ay
Hussain ve ark. (59)	PGCa+trastuzumab	Yanıt oranı:%70, PS:9 ay TS:14 ay

GC: gemitabin-cisplatin; **PGCa:** paklitaksel-gemitabin-carboplatin; **PS:** progresyonsuz sağkalım; **TS:** toplam sağkalım

(%41 vs. %30) M-CAVI ya göre istatistiksel anlamlı olmayan artış sağladığını ve toksisitesinin daha az olduğu gösterilmiştir (37). Faz II randomize bir çalışmada da GCa nin GC ile karşılaştırıldığında daha düşük yanıt oranları ile ilişkili olduğu görülmüştür (38).

Mevcut veriler ile halen cisplatin bazlı rejimler, carboplatin içeren rejimlerden üstün görünmektedir. Bu nedenle carboplatin kullanımı, sadece cisplatin alamayacak hastalar ile sınırlandırılmalıdır.

İkinci hat tedavi

Birinci hat tedaviyle ilerleme olan hastalarda prognoz genel olarak kötüdür. Bu hastalarda tedavi tamamlandıktan sonra 6 aydan daha uzun sürede ilerleme oldu ise, platin duyarlı kabul edilerek 2. hatta da cisplatin içeren ajan verilebilir. Han ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 1. hat GC sonrası progresse olan hastalarda 2. hat MVAC rejimi ile yanıt oranları %30 ve ortalama sağkalım 10.9 ay olarak saptanmıştır (39). Buna karşın 6 ay içinde progresyon gelişen durumlarda hastalar cisplatin dirençli kabul edilmeli, farklı tedavi seçenekleri hastaya sunulmalıdır. Bu grupta, herhangi bir kemoterapi ilacının destek bakıma üstünlüğü randomize çalışmalarda gösterilememiştir. Elde edilen yanıt oranları da faz II çalışmalar ile kısıtlıdır.

Tek ajan 2. hat tedavide paklitaksel, dosetaksel, gemitabin, vinflunin, ifosfamid ile belirtilen yanıt oranları sırasıyla %7, %13, %25, %9-18 ve %5-20'dir (28,29,40-42). Bunların arasında faz III çalışmayla en iyi destek bakıma göre karşılaştırılan tek ajan üçüncü jenerasyon semisentetik vinka alkaloidi olan

vinflunin'dir. Vinflunin ile %9 objektif yanıt oranları, medyan TS de istatistiksel anlamlı olmayan (6.9 aya karşılık 4.6 ay) bir iyileşme saptanmıştır (43). Bu sonuç ile 2. hat tedavide en yüksek kanıt düzeyine sahip ajandır (36). Avrupada 2. hatta onaylı tek ajan iken, Amerika'da onayı mevcut değildir.

2. hatta en fazla çalışılan kombinasyon rejimi **paklitaksel-gemitabin** (PG) dir. PG ile faz II çalışmalarda yanıt oranları %33-60, medyan TS 10.3-14.4 ay arasında değişmektedir (44-48).

Diğer sitotoksik tedavi seçenekleri

Pemetrekset, çok hedefli antifolat ajandır. Hoosier Oncology Group daha önce tedavi almış 47 hastada pemetrekset etkinliğini değerlendirmiş, %28 hastada objektif yanıt, %6 komplet yanıt ve ortalama 10 aylık sağkalım değerlerine ulaşmıştır (49). Buna karşın 1. hatta gemitabin ile kombinasyonunda, tek ajan gemitabine göre üstünlüğü gösterilememiştir (50).

Eribulin (yeni jenerasyon mikrotubul inhibitörü), lokal ileri ve metastatik hastalarda 1. hat tedavide faz II bir çalışmada %38 yanıt oranları sağlamıştır (51). Halen standart GC kemoterapisini GC ve eribulin kombinasyonu ile karşılaştıran faz III çalışma sürmektedir.

Hedef moleküller

Hedef moleküller ile yürüyen faz II çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmekle birlikte henüz standart kullanım önerisinde bulunulabilecek kanıtta bir ajan mevcut değildir. Hedef moleküllerin tek ajan olarak faz

II çalışmalarında elde edilen sonuçlara dayanılarak 1. hat tedavide standart kemoterapi rejimleriyle hedef moleküllerin kombinasyonu çalışılmıştır (52-54). Tablo 1'de bu çalışmaların bir kısmı özetlenmektedir.

Çalışmaların tamamının 1. hat tedavilerde değerlendirildiği düşünülürse standart MVAC ve GC ile yaklaşık 13 ay medyan TS sağlandığından, elde edilen en olumlu sonuçlar bevasizumab ile sağlanmış görünmektedir. Yürüyen çalışmalar hedef moleküllerin rolünü daha iyi tanımlayacaktır.

Sonuç

Metastatik mesane kanserinde standart tedavi kemoterapidir ve tüm hastalar 1. hat tedavide cisplatin içeren kemoterapi açısından değerlendirilmelidir. Hastanın performans durumu cisplatin verilmesine uygun ise standart ya da doz-yoğun GC veya MVAC tercih edilebilir. 1.hat tedavi sonrası progresse olan hastalar, cisplatin direnci açısından değerlendirilmelidir. Cisplatin direnci söz konusu değilse 2. basamakta da cisplatin içeren rejim tercih edilebilir. İkinci basamak tedavide faz III çalışmalarla en iyi destek bakıma üstünlüğü kanıtlanmış herhangi bir ajan mevcut değildir. Bu durumda, mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde tek ajan olarak vinflunin, kombinasyon rejiminde paklitaksel-gemitabin tercih edilebilir. Hedefe yönelik tedavilerin mevcut sitotoksik kemoterapi ilaçlarıyla kombinasyonuna ait faz II çalışmalar mevcuttur. Randomize faz III çalışmalar bu moleküllerin mesane kanserinin gelecek tedavi yönetimindeki rolünü belirleyecektir.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. *Ca Cancer J Clin* 2012; 62:10-29.
2. Ismaili N, Amzerin M, Flechon A. Chemotherapy in advanced bladder cancer: current status and future. *J Hematol Oncol* 2011;4:35.
3. Yagoda A, Watson RC, Gonzalez-Vitale JC et al. Cis-dichlorodiammineplatinum(II) in advanced bladder cancer. *Cancer Treat Rep* 1976; 60(7):917-23.
4. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34(8):1208-12.
5. Dreicer R, Gustin DM, See WA et al. Paclitaxel in advanced urothelial carcinoma: its role in patients with renal insufficiency and as salvage therapy. *J Urol* 1996;156(5):1606-8.
6. de Wit R, Kruit WH, Stoter G et al. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* 1998;78(10):1342-5.
7. Witte RS, Elson P, Bono B et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15(2):589-93.
8. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3(11):1463-70.
9. Troner M, Birch R, Omura GA, Williams S. Phase III comparison of cisplatin alone versus cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in the treatment of bladder (urothelial) cancer: a Southeastern Cancer Study Group trial. *J Urol* 1987;137(4):660-2.
10. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989; 64(12):2448-58.
11. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1066-73.
12. Siefker-Radtke AO, Millikan RE, Tu SM et al. Phase III trial of fluorouracil, interferon alpha-2b, and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in metastatic or unresectable urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1361-7.
13. Mead GM, Russell M, Clark P et al. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1998;78(8):1067-75.
14. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42(1):50-4.
15. De Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3173-81.
16. Belmunt J, Abanell J, Paz-Ares L, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2002; 95(4):751-7.
17. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998;34(8):1208-12.
18. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(12):3441-5.
19. Adamo V, Magno C, Spitaleri G et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic bladder cancer: long-term follow-up of a 3-week regimen. *Oncology* 2005;69(5):391-8.
20. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(9):1921-7.
21. Moore MJ, Winquist EW, Murray N et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2876-81.
22. von der Maase H, Andersen L, Crinò L et al. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 1999;10(12):1461-5.
23. Stadler WM, Hayden A, von der Maase H et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002;7(4):153-7.
24. 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(17):3068-77.
25. Barnias A, Karadimou A, Lampaki S et al. Hellenic Cooperative Oncology Group, Athens, Greece. Prospective, randomised phase III study comparing two intensified regimens (methotrexate/vinblastin, doxorubicin hydrochloride/cisplatin (MVAC) versus gemcitabine/cisplatin) in patients with inoperable or recurrent urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl);abstr 4510.
26. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2264-70.
27. de Wit R, Kruit WH, Stoter G et al. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* 1998;78(10):1342-5.
28. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 1997;75(4):606-7.
29. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1853-7.
30. Garcia del Muro X, Marcuello E, Gumá J et al. Phase II multicentre study of docetaxel plus cisplatin in patients with advanced urothelial cancer. *Br J Cancer* 2002;86(3):326-30.
31. Dimopoulos MA, Bakoyannis C, Georgoulas V et al. Docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in advanced carcinoma of the urothelium: a multicenter phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 1999;10(11):1385-8.
32. Dreicer R, Manola J, Roth BJ et al. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18(5):1058-61.
33. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22(2):220-8.
34. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomised phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and gemcitabine/docetaxel (GC) in patients with locally advanced cancer without prior systemic therapy; EORTC 30987/Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(suppl 18):LBA 5030.
35. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol* 2011;12(3):211-4.
36. Bellmunt J, Orsola A, Wiegel T et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 6):vi45-vi49.
37. De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al. Randomised phase II/III trial comparing gemcitabine/carboplatin (GC) and methotrexate/carboplatin/vinblastine (M-CAVI) in patients with advanced urothelial cancer (UC) unfit for cisplatin-based chemotherapy: Phase III results of EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* 2010;28:18s:abstract LBA4519.
38. Dogliotti L, Carteni G, Siena S et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52(1):134-41.
39. Han KS, Joung JY, Kim TS et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin combination regimen as salvage chemotherapy for patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma after failure of gemcitabine and cisplatin chemotherapy. *Br J Cancer* 2008;98(1):86-90.
40. Akaza H, Naito S, Usami M et al. Efficacy and safety of gemcitabine monotherapy in patients with transitional cell carcinoma after Cisplatin-containing therapy: a Japanese experience. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(3):201-6.
41. Culine S, Theodore C, De Santis M et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer* 2006;94(10):1395-401.

42. Pronzato P, Vigani A, Pensa F et al. Second line chemotherapy with ifosfamide as outpatient treatment for advanced bladder cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20(5):519-21.
43. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 2009 ;115(18):4110-7.
44. Ikeda M, Matsumoto K, Tabata K et al. Combination of gemcitabine and paclitaxel is a favorable option for patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(10):1214-20.
45. Suyama T, Ueda T, Fukasawa S et al. Combination of gemcitabine and paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(4):244-50.
46. Matsumoto K, Irie A, Satoh T et al. Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy as a second-line treatment for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Int J Urol* 2007;Nov;14(11):1000-4.
47. Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel TM et al. A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol* 2004;22(5):393-7.
48. Sternberg CN, Calabrò F, Pizzocaro G et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001;92(12):2993-8.
49. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinnar FF et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3451-7.
50. Von der Maase H, Lehmann J, Gravis G et al. A phase II trial of pemetrexed plus gemcitabine in locally advanced and/or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. *Ann Oncol* 2006;17(10):1533-8.
51. Quinn DI, Aparicio A, Tsao-Wei DD et al. Phase II study of eribulin (E7389) in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC)—Final report: A California Cancer Consortium-led NCI/CTEP-sponsored trial. *J Clin Oncol* 2010;28,abstract 4539.
52. Dreicer R, Li H, Stein M et al. Phase 2 trial of sorafenib in patients with advanced urothelial cancer: a trial of Eastren Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2009;115(18):4090-5.
53. Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR et al. Phase II study of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1373-9.
54. Yafi FA, Kassouf W. Management of patients with advanced bladder cancer following major response to systemic chemotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(12):1757-64.
55. Hahn NM, Stadler WM, Zon RT et al.; Hoosier Oncology Group. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04-75. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1525-30.
56. Galsky MD, Sonpavde G, Hellerstedt B.A. et al. Phase II study of gemcitabine, cisplatin and sunitinib in patients with advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28:15.
57. Krega S, Rexer H, vom Dorp F et al. Gemcitabine and cisplatin with or without sorafenib in urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28:abstract 4574.
58. Philips GK, Halabi S, Sanford BI et al. A phase II trial of cisplatin, gemcitabine and gefitinib for advanced urothelial carcinoma: results of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90102. *Ann Oncol* 2009;20(6):1074-9.
59. Hussain MH, MacGivarr GR, Petrylak DP et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol* 2007;25:2218-24.