

# Lenf nodu pozitif mesane kanserinde Adjuvan kemoterapi

Dr. Ömer Dizdar<sup>1</sup>, Dr. Sercan Aksoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

## ABSTARCT

Primary treatment of bladder cancer is radical cystectomy and pelvic lymph node dissection. Pathological stage is the major prognostic factor for overall survival after surgery. Ten years' disease free survival of the patients with cancer confined to bladder and no lymph node metastases is 73% whereas it is 22-33% in those with extravesical disease (T3-T4) or lymph node metastases. Therefore local treatment alone is insufficient in these high risk patients and systemic adjunctive therapy is needed. Bladder cancer is relatively chemosensitive. The efficacy of chemotherapy was previously demonstrated both in advanced and neoadjuvant setting. However adjuvant chemotherapy in bladder cancer remains controversial. Only 11.6% of the patients with stage III bladder cancer are administered perioperative (adjuvant or neoadjuvant) chemotherapy. The recommendations in various guidelines are also inconsistent. Adjuvant chemotherapy is recommended in NCCN guidelines in patients with pT3/pT4 or lymph node positive bladder cancer, but in the last version of European Association of Urology guideline, adjuvant chemotherapy is only recommended within a clinical trial. Many experts believe that adjuvant chemotherapy probably improves overall survival in high risk patients (those with extravesical disease (T3-T4) or lymph node metastases). Prospective studies had shown that adjuvant chemotherapy is effective particularly in patients with lymph node metastases. To establish this, more patients should be treated in adjuvant chemotherapy trials. Additional risk factors should be searched to identify candidates for adjuvant chemotherapy. Finally MVAC regimen (metotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) which is currently the standard adjuvant therapy, is highly toxic and not easily tolerated by the patients postoperatively. Therefore, less toxic regimens such as gemcitabine-cisplatin or non-platinum regimens should be investigated in further studies in the adjuvant setting.

## ÖZET

Mesane kanserinin bugün için öncelikli tedavisi radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonudur. Cerrahi sonrası sağkalımın en önemli belirleyicisi hastalığın patolojik evresidir. Mesaneye sınırlı ve lenf nodu negatif hastalarda 10 yıllık hastaliksız sağkalım %73 iken bu oran mesane dışına çıkmış olgularda (T3 ve T4), özellikle de lenf nodu pozitif hastalarda %23-33'e kadar düşmektedir. Bu nedenle bu yüksek riskli hastalarda lokal tedavinin yeterli olmadığı ve sistemik tedaviye ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Mesane kanseri kemoterapiye oldukça duyarlı bir tümördür. Hem metastatik hastalıkta, hem de neoadjuvan tedavide kemoterapinin etkinliği gösterilmiştir. Ancak mesane kanserinde adjuvan kemoterapi halen tartışmalı bir konudur. Evre III mesane kanserli hastaların yalnızca %11.6'sının perioperatif (adjuvan ya da neoadjuvan) kemoterapi aldıkları bilinmektedir. Bu konuda tedavi kılavuzlarında da farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. NCCN kılavuzlarında pT3 ve pT4 olan hastalarda ve lenf nodu pozitif olan hastalarda adjuvan kemoterapi önerilirken son European Association of Urology kılavuzunda adjuvan kemoterapi uygulaması sadece klinik araştırmalar kapsamında önerilmektedir. Bugün için çoğu uzmanın genel görüşü adjuvan kemoterapinin yüksek riskli hastalarda (mesane dışına çıkmış T3-T4 hastalıkta ya da lenf nodu pozitif hastalarda) muhtemelen genel sağkalımı artırdığı yönündedir. Prospektif çalışmalarda özellikle lenf nodu metastazı olan hastaların adjuvan tedaviden yarar gördüğü gösterilmiştir. Ancak bunun kesin olarak gösterilebilmesi için opere edilmiş hastaların adjuvan tedavi çalışmalarına alınarak tedavi edilmesi sağlanmalıdır. Tedaviye hasta seçimi için ek risk faktörlerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Son olarak standart tedavi rejimi olan MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin, sisplatin) yan etki sıklığı yüksek bir rejimdir ve özellikle cerrahi sonrası hastaların önemli bir kısmı tarafından tolere edilememektedir. Bu yüzden adjuvan tedavide gemcitabin sisplatin gibi daha az toksik rejimlerin ya da sisplatin içermeyen kombinasyon rejimlerinin araştırıldığı büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

**M**esane kanseri erkeklerde dördüncü en sık, kadınlarda ise 8. en sık görülen kanserdir. Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha siktir. İnsidans yaşla birlikte artar ve en sık 60-80 yaş arasında görülür, 40 yaşın altında nadirdir (1). Bu nedenle de hastaların tedavisinde komorbid hastalıklar dikkate alınmalıdır. Olguların %90'ını değişici epitel hücreli kanser, kalan kısmını skuamoz hücreli kanser, adenokarsinom, küçük hücreli kan-

ser gibi türler oluşturur. Beş yıllık sağkalım oranları 1975-1977 yılları arasında %74 iken 1996-2004 yılları arasında %81'e yükselmiştir (2).

Mesane kanserinin bugün için öncelikli tedavisi cerrahidir. Standart olarak radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılır. Cerrahi sonrası sağkalımın en önemli belirleyicisi hastalığın patolojik evresidir. Mesaneye sınırlı ve lenf nodu negatif hastalarda 10 yıllık hastaliksız sağkalım %73 iken bu oran mesane dışına çıkmış

*“...özellikle mesane dışına çıkmış hastalığı olan ya da lenf nodu tutulumu olan yüksek riskli hastalarda lokal tedavinin yeterli olmadığı ve sistemik tedaviye ihtiyaç olduğu söylenebilir.”*

olgularda (T3 ve T4) ya da lenf nodu pozitif hastalarda %33 bulunmuştur (3). Lenf nodu tutulumu olan hastaların sağkalım sürelerinin araştırıldığı büyük bir retrospektif seride 8'den fazla lenf nodunda tutulum olan hastalarda 10 yıllık rekürrensiz sağkalım %10'a kadar düşmektedir (4). Bir başka seride de 188 lenf bezi pozitif hastanın 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı lenfadenektomi yapılmasına rağmen %23.4 olarak bulunmuştur (5). Bu çalışmada cerrahi sonrası lenf nodu pozitif olan ve olmayan hastaların 3 yıllık hastaliksız sağkalımları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Cerrahi ile çıkarılan lenf nodu sayısının (6), tutulan lenf nodu sayısının (4) ve pozitif lenf nodu sayısı/çıkarılan lenf nodu sayısı (lenf nodu dansitesi) oranının (4, 7) prognostik önemi olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Sonuç olarak lenf nodu tutulumunun mesane kanserinde başlı başına prognostik önemi olduğu ve yüksek risk göstergesi olduğu söylenebilir. İnvaziv mesane tümörlerinde nükslerin %75'i uzak metastaz şeklinde olmaktadır (3). Lokal ileri evre (T2-T4a) mesane kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi ile sadece sistektominin karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada sadece cerrahi kolunda ortalama sağkalım T3-T4a tümörü olan hastalarda 24 ay olarak bulunmuştur (8). Bu nedenle özellikle mesane dışına çıkmış hastalığı olan ya da lenf nodu tutulumu olan yüksek riskli hastalarda lokal tedavinin yeterli olmadığı ve sistemik tedaviye ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Mesane kanserinin tedavisinde adjuvan kemoterapinin iki rasyonel dayanağı vardır. Bunlardan ilki mesane kanserinin kemoterapiye oldukça duyarlı bir tümör olmasıdır. İleri evre hastalıkta kemoterapiye yanıt oranları değişik çalışmalarda %42-66 arasındadır, tam yanıt oranları %18-28 olarak bildirilmektedir (9). Bu derece kemoterapiye duyarlı bir tümörün normal koşullarda adjuvan kemoterapiden de belirgin fayda görmesi beklenir. Çünkü neredeyse benzer oranlarda kemoterapiye duyarlı olan meme kanserinde ileri evre hastalıkta kemoterapiye yanıt oranları %50-60 civarındadır (10) ve bu hastalar adjuvan teda-

viden oldukça yarar görürler, adjuvan kemoterapi genel sağkalımda %10'luk bir iyileşme sağlar (11). Hatta metastatik hastalıkta kemoterapiye yanıt oranı mesane kanserine oranla daha düşük olan kolon kanserinde dahi adjuvan tedavi belirgin fayda sağlamaktadır. Ancak metastatik hastalardaki tedavi yanıtının iyi olması her zaman adjuvan tedaviye iyi yanıt alınacağına bir göstergesi değildir. Örneğin yine kolorektal kanserde irinotekan metastatik hastalarda oldukça etkili ve yanıt oranı yüksektir, ancak adjuvan tedavide yararı gösterilememiştir (12). Mesane kanserinde adjuvan tedavinin rasyonelini oluşturan ikinci bir nokta da neoadjuvan kemoterapinin mesane kanseri tedavisinde etkinliğidir ki artık standart tedavi olarak önerilmektedir. Meta analizlerde %5 net sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (13). Pek çok onkolog, meme kanseri gibi başka bazı kanserlerde neoadjuvan kemoterapinin adjuvan kemoterapi ile denk olduğunu gösteren çalışmaları (14) da göz önüne alarak iki uygulama arasında etkinlik açısından belirgin fark olmaması gerektiğini düşünmektedir. Bu açıdan bakıldığında yine mesane kanserinde adjuvan kemoterapinin başarılı olması beklenir.

Adjuvan tedavinin avantajları; hastalığın patolojik evresi bilindiği için hasta seçiminin doğru yapılmasına olanak sağlar ve düşük riskli olan bir hasta grubunda gereksiz kemoterapi uygulanmasının önüne geçilmiş olur. Dezavantajı ise mikrometastazlara yönelik sistemik tedavinin cerrahi sonrasına bırakılması gecikmeye neden olabilir. Aynı zamanda takip edilebilecek lezyon da kalmadığı için tedaviye yanıtın değerlendirilmesi de güçtür. Takip edilebilecek tek parametre hastalık progresyonudur. Diğer bir önemli nokta ise tedavi toleransıdır. Radikal sistektomi sonrası kemoterapi toleransı cerrahi öncesine göre daha düşük olmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi ile adjuvan kemoterapinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 2 veya daha fazla kür kemoterapi alabilen hasta oranı neoadjuvan tedavi kolunda %97, adjuvan tedavi kolunda ise ancak %77 olarak bulunmuştur (15).

### Adjuvan kemoterapi çalışmaları

Adjuvan tedavi ile ilgili ilk karşılaştırmalı çalışma Logothetis ve ark tarafından yapılmıştır. Bu çalışma randomize değildir. Cerrahi sonrası adjuvan 5 kür CISCA (siklofosfamid, adriyamisin, sisplatin) tedavisi alan hastaların sonuçları tedaviyi reddetme ya da tıbbi sorunlar nedeniyle adjuvan KT almayan hastalarla karşılaştırılmıştır. Sonuçta 2 yıllık hastaliksız sağkalımda adjuvan kemoterapi lehine anlamlı fark bulunmuştur (%70 vs %37, p=0.0012) (16).

Cerrahi sonrası adjuvan tedavi ile ilgili yapılmış 6 tane randomize çalışma mevcuttur. İlk çalışma Skinner ve ark tarafından yapılan, kas tabakasına invaze mesane kanserli 91 hastada sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu sonrası adjuvan tedavinin etkinliğinin araştırıldığı faz III çalışmadır. Bu çalışmada 3 yıllık takip sonrası genel sağkalımda anlamlı bir fark görülmemiştir (%66 ya karşın %50, p=0.09) (17). Ancak bu çalışma hasta sayısının azlığı, çalışma sürecinde tedavi rejiminde değişiklik yapılması gibi metodolojik nedenlerle yoğun bir şekilde eleştirilmiştir.

Diğer bir randomize çalışma Stockle ve ark tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada mesane kanserli hastalara (n=49) cerrahi sonrası bir kola adjuvan metotreksat/vinblastin/ doksorubisin/sisplatin (MVAC) ya da metotreksat/vinblastin/ epirubisin/sisplatin (MVEC) rejimi uygulanmış, diğer kol ilaçsız izlenmiştir. Sonuçta hastaliksız sağkalımda adjuvan kemoterapi lehine anlamlı fark bulunmuştur (tedavi kolunda %59, tedavi olmayan kolda %13). Daha sonra aynı protokole daha fazla sayıda hasta alınarak yapılan analizde bu farkın devam ettiği görülmüştür. Ancak bu çalışmada da hasta sayısı düşüktür ve kontrol kolundaki hastalara rekürrens olduğunda tedavi verilmemiştir. Bu çalışmada adjuvan kemoterapinin en fazla lenf nodu pozitif hastalarda yararlı olduğu gösterilmiştir (18, 19).

Freiha ve ark tarafından yapılan 50 hastanın dahil edildiği randomize çalışmada cerrahi sonrası adjuvan sisplatin/metotreksat/vinblastin (CMV) tedavisi belirgin hastaliksız sağkalım farkı yarattığı için (37 vs 12 ay) çalışma erken sonlandırılmış ve dolayısıyla genel sağkalım farkı gösterilememiştir (20). Bir başka çok merkezli randomize çalışmada kas tabakasına invaze mesane kanserli olan 192 hasta, cerrahi sonrası adjuvan gemsitabin/sisplatin ya da ilaçsız gözlem kollarına alınmış, gözlem kolundaki hastalara rekürrens geliştiğinde kemoterapi uygulanmıştır. Hastaliksız ve genel sağkalımda 32.5 aylık ortalama takip süresi sonunda anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışma da planlanandan az hasta alınması nedeniyle erken sonlandırılmıştır (21).

Bono ve ark. (22) ve Studer ve ark. (23) tarafından yapılan randomize çalışmalarda da adjuvan kemoterapinin yararı gösterilememiştir. Ancak bu çalışmalarda lenf nodu pozitif hastalar alınmamış, ayrıca birinde adjuvan tedavi olarak sadece sisplatin kullanılmıştır (23).

Adjuvan kemoterapi çalışmalarının sonuçları 2005 yılında ABC meta-analizi ile yapılmıştır. Analize dahil edilen 6 çalışmada toplam 491 hastanın verileri incelenmiştir.

**Tablo 1.** Mesane kanserinde randomize adjuvan kemoterapi çalışmaları

Referans	n	Hasta	KT rejimi	HS	p	GS	p
Skinner ve ark. (17)	102	T3-T4, N+, M0	CAP	-	-	4.3 yıl vs 2.4 yıl	62
Bono ve ark. (22)	93	T2-T4a, N0, M0	CM	HS'da %10 fark	NS	Fark yok	NS
Studer ve ark. (23)	77	T1(grad2) –T4	C	-	-	5 yılda %57 vs. %54	65
Freiha ve ark. (20)	50	T3b-T4	CMV	37 ay vs 12 ay	1	63 ay vs. 36 ay	32
Stockle ve ark. (18, 19)	49	T3b-T4a	MVAC-MVEC	%59 vs %13	15	Fark var	5
Otto ve ark. (24)	108	T3, N1-2, M0	MVEC	-	-	Fark yok	
Cognetti ve ark (21)	194	T2 grad 3, T3, T4, N0-2	GC	%35 vs %47	NS	%48 vs %67	NS

**CMV:** Sisplatin, metotreksat, vinblastin **CM:** Sisplatin, metotreksat, **CISCA:** siklofosamid, Doksorubisin Sisplatin, **GC:** Gemsitabin-sisplatin, **C:** Sisplatin, **KT:** kemoterapi, **HS:** Hastaliksız Sağkalım, **GS:** Genel Sağkalım, **NS:** Anlamlı değil

Bu sisplatin içeren tüm kombine tedavi çalışmalarındaki hastaların %90'ını, tüm adjuvan kemoterapi çalışmalarındaki hastaların %66'sını temsil etmektedir. İncelenen 6 çalışmadan 3'ü, interim analizde kemoterapi kollarının daha avantajlı olduğu görüldüğü için erken sonlandırılmıştır. Bir çalışmada ise yine interim analizde kemoterapiden öngörülen fayda sağlanmadığı için erken durdurulmuştur. Sonuçta kemoterapi alan hastaların almayanlara göre ölüm riskinde %25 azalma olduğu bulunmuştur (hazard oranı 0.75, %95CI 0.60-0.96, p=0.019). Bu da 3 yıllık sağkalımda net %9 artışa denk gelmektedir. Ancak analizi yapan uzmanlar, bazı çalışmalarda tedavi kollarındaki hastaların protokolda belirtilen şemayı tam olarak almadığı, hatta bazılarının hiç almadığı için, bazı çalışmaların erken sonlandırıldığı için, genel olarak hasta ve olay sayısının da az olması nedeniyle meta-analizin gücünün sınırlı olduğunu ve tedavi konusunda karar vermede yeterince güvenilir olmadığını belirtmişlerdir. Bu yüzden bu konuda halen devam etmekte olan çalışmaların sonuçlarının beklenmesini ve hastaların mümkünse bu çalışmalara alınmasını önermişlerdir (24).

Prospektif randomize çalışmaların yanında adjuvan kemoterapinin yararlı olduğunu gösteren retrospektif seriler de mevcuttur. Bruins ve ark çalışmasında 1 veya 2 lenf nodu pozitif 181 hastanın analizinde adjuvan kemoterapinin daha uzun süreli hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Başka bir retrospektif seride de lenf nodu pozitif olan 83 hastanın analizinde çok değişkenli analizde adjuvan kemoterapi daha uzun genel sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur (7).

Mesane kanserinin adjuvan tedavi çalışmalarında en büyük sorun çalışmalara yeterince hasta alınamamasıdır. Bu problem

*“...adjuvan tedavide kullanılması gereken standart rejim MVAC'tır. Ancak ileri evre-metastatik hastalıkta gemsitabin-sisplatin rejiminin MVAC rejimine benzer etkinlik göstermesi ve yan etki profilinin daha iyi olması nedeniyle günümüzde adjuvan ve neoadjuvan tedavide birçok merkezde gemsitabin-sisplatin rejimi tercih edilmektedir.”*

maalesef meta-analize de yansımış, %9'luk net bir sağkalım avantajı gösterildiği halde meta analizin gücünün yeterli olmaması nedeniyle (%9'luk sağkalım avantajını %80 güç ile söyleyebilmek için 900 olay gerekliken meta analize alınan çalışmalarda toplam 283 olay saptanmıştı) kesin bir sonuca ulaşamamıştır (24). Bir neoadjuvan kemoterapi çalışması olan SWOG-Intergroup 8710 çalışmasına 317 hasta 11 yılda alınabilmiştir (8). Bu problem günümüzde de devam etmektedir. CALBG tarafından başlatılan ve adjuvan gemsitabin-sisplatin ile doksorubisin-gemsitabin-paklitaksel ve sisplatinin karşılaştırıldığı faz II çalışma hasta alımının yetersiz olması nedeniyle durdurulmuştur. Benzer şekilde EORTC 30994 çalışması ve bir İtalyan çalışması yine hasta alım hızı yavaş olduğu için durdurulmuştur.

### Hangi tedavi kullanılmalı?

Adjuvan tedavi çalışmalarında kullanılan rejimler Tablo 1 de özetlenmiştir. Bu bulgular doğrultusunda adjuvan tedavide kullanılması gereken standart rejim MVAC'tır. Ancak ileri evre-metastatik hastalıkta gemsitabin-sisplatin rejiminin MVAC rejimine benzer etkinlik göstermesi ve yan etki profilinin daha iyi olması nedeniyle günümüzde adjuvan ve neoadjuvan tedavide birçok merkezde gemsitabin-sisplatin rejimi tercih edilmektedir. Bu hastalarda diğer bir problem de hastaların performans durumu ve böbrek fonksiyon testlerinin bozuk olmasıdır. Bu durumda sık yapılan bir uygulama sisplatin yerine karboplatin uygulanmasıdır. Ancak bu hastalarda sisplatin içermeyen rejimlerin (özellikle karboplatinli tedaviler) etkinliği ile ilgili kesin veri yoktur ve deneysel kabul edilmelidir. Metastatik mesane kanserinde sisplatin içeren kombine tedavilerin karboplatin içerenlere üstün olduğu gösterilmiştir (26). Bu nedenle sisplatin almaya uygun olmayan hastalarda etkili alternatif tedavilerin belirlenmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır. Lehmann ve ark tarafından yapılan 327 hastanın alındığı bir randomize çalışmada MVEC ve sisplatin metotreksat kombinasyonu adjuvan tedavide karşılaştırılmıştır. Sonuçta hastaliksız ve genel sağkalım oranları benzer bulunmuş ve sisplatin metotreksat kombinasyonu ile grad 3-4 lökopeni MVEC'e göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (27). Ancak bu çalışmada da hasta sayısı yeterli olmadığı için sonuçlar güvenilir bulunmamıştır ve sisplatin metotreksat tedavisi standart tedavi seçeneği olarak görülmemektedir (28).

### Sonuç ve öneriler

Mesane kanserinin tedavisinde adjuvan kemoterapi halen tartışmalı bir konudur. Evre III

*“NCCN kılavuzlarında pT3 ve pT4 olan hastalarda ve lenf nodu pozitif olan hastalarda adjuvan kemoterapi önerilirken (29) 2009 yılında yayınlanan European Association of Urology kılavuzunda adjuvan kemoterapi uygulaması sadece klinik araştırmalar kapsamında önerilmektedir (30).”*

mesane kanserli hastaların yalnızca %11.6'sının perioperatif (adjuvan ya da neoadjuvan) kemoterapi aldıkları görülmüştür. Bu konuda tedavi kılavuzlarında da farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. NCCN kılavuzlarında pT3 ve pT4 olan hastalarda ve lenf nodu pozitif olan hastalarda adjuvan kemoterapi önerilirken (29) 2009 yılında yayınlanan European Association of Urology kılavuzunda adjuvan kemoterapi uygulaması sadece klinik araştırmalar kapsamında önerilmektedir (30).

Bugün için çoğu uzmanın genel görüşü adjuvan kemoterapinin yüksek riskli hastalarda (mesane dışına çıkmış T3-T4 hastalıkta ya da lenf nodu pozitif hastalarda) muhtemelen genel sağkalımı artırdığı yönündedir. Prospektif çalışmalarda özellikle lenf nodu metastazı olan hastaların adjuvan tedaviden yarar gördüğü gösterilmiştir. Ancak bunun

kesin olarak gösterilebilmesi için opere edilmiş hastaların adjuvan tedavi çalışmalarına alınarak tedavi edilmesi sağlanmalıdır. Bunun yanında öncelikle tedaviye hasta seçimi için ek risk faktörlerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır. P53 mutasyonunun, lenf nodu dansitesinin, lenfovasküler invazyon varlığının, HER2 ekspresyonunun prognostik önemi olduğunun ve adjuvan tedavi açısından bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (4, 31-33). Son olarak MVAC yan etki sıklığı yüksek bir rejimdir ve özellikle cerrahi sonrası hastaların önemli bir kısmı tarafından tolere edilememektedir. Bu yüzden gemsitabin sisplatin gibi daha az toksik rejimlerin ya da sisplatin içermeyen kombinasyon rejimlerinin araştırıldığı büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Kaynaklar

1. www.cancer.gov Official website of National Cancer Institute. Accessed on 3 Mar 2010.
2. SEER Cancer statistics review 1975-2004.
3. Stein JP, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001; 19(3): 666-75.
4. Stein JP, et al. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. J Urol. 2003; 170(1): 35-41.
5. Abdel-Latif M, et al. Nodal involvement in bladder cancer cases treated with radical cystectomy: incidence and prognosis. J Urol. 2004; 172(1): 85-9.
6. Leissner J, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J Urol. 2004; 171(1): 139-44.
7. Osawa T, et al. Role of lymph node density in predicting survival of patients with lymph node metastases after radical cystectomy: a multi-institutional study. Int J Urol. 2009; 16(3): 274-8; discussion 78.
8. Grossman HB, et al. Neoadjuvan chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003; 349(9): 859-66.
9. Kaufman DS, WU Shipley, and AS Feldman. Bladder cancer. Lancet. 2009; 374(9685): 239-49.
10. Beslija S, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2009; 20(11): 1771-85.
11. Clarke M, et al. Adjuvan chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2008; 371(9606): 29-40.
12. Saltz LB, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvan treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. J Clin Oncol. 2007; 25(23): 3456-61.
13. Neoadjuvan 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; discussion 05-6.
14. Fisher B, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1998; 16(8): 2672-85.
15. Millikan R, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvan M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. J Clin Oncol. 2001; 19(20): 4005-13.
16. Logothetis CJ, et al. Adjuvan cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. J Clin Oncol. 1988; 6(10): 1590-6.
17. Skinner DG, et al. The role of adjuvan chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol. 1991; 145(3): 459-64; discussion 64-7.
18. Stockle M, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvan cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. J Urol. 1992; 148(2 Pt 1): 302-6; discussion 06-7.
19. Stockle M, et al. Adjuvan polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. J Urol. 1995; 153(1): 47-52.
20. Freiha F, J Reese, and FM Torti. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol. 1996; 155(2): 495-9; discussion 99-500.
21. Cognetti F. Adjuvan chemotherapy (AC) with cisplatin + gemcitabine (CG) versus chemotherapy (CT) at relapse (CR) in patients (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) submitted to radical cystectomy (RC). An Italian multicenter randomised phase III trial. - ASCO. J Clin Oncol. 2008; 28(May 20 suppl); abstr 5023)
22. Bono AV, et al. Adjuvan chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-Oncologic Cooperative Group. Prog Clin Biol Res. 1989; 303(533-40).
23. Studer UE, et al. Adjuvan cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol. 1994; 152(1): 81-4.
24. Adjuvan chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol. 2005; 48(2): 189-99; discussion 99-201.
25. Bruins HM, et al. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. J Urol. 2009; 182(5): 2182-7.
26. Bellmunt J, et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. Cancer. 1997; 80(10): 1966-72.
27. Lehmann J, et al. Adjuvan cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). J Clin Oncol. 2005; 23(22): 4963-74.
28. Galsky MD and HI Scher. Bladder cancer "adjuvan-lite": tastes great (works as well) and less filling (less toxic)? J Clin Oncol. 2005; 23(22): 4823-6.
29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder cancer. V.1.2010.
30. Stenzl A, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Eur Urol. 2009; 55(4): 815-25.
31. Shariat SF, et al. Multiple biomarkers improve prediction of bladder cancer recurrence and mortality in patients undergoing cystectomy. Cancer. 2008; 112(2): 315-25.
32. Bolenz C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 expression status provides independent prognostic information in patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. BJU Int. 2010 Jan 19 (Epub ahead of print)
33. Shariat SF, et al. International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy. BJU Int. 2010 Feb 2 (Epub ahead of print)