

# Gemsitabin-Sisplatin Kombinasyonu ile Tedavi Edilen İleri Evre Mesane Tümörü Hastalarının Uzun Dönem Takip Sonuçları

## Long Term Follow Up Results of Advanced Stage Bladder Tumor Patients Treated with Gemcitabine and Cisplatin Combination

Mert ALTINEL,<sup>a</sup>  
Emre ARPALI,<sup>b</sup>  
Serkan AKINCI,<sup>a</sup>  
Semih SARGIN,<sup>c</sup>  
Ahmet YAZICIOĞLU<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Üroloji Bölümü,  
Türk Böbrek Vakfı  
Memorial Hizmet Hastanesi,  
<sup>b</sup>Organ Nakli Bölümü,  
Memorial Şişli Hastanesi,  
İstanbul  
<sup>c</sup>Üroloji Bölümü,  
Eskişehir Acıbadem Hastanesi,  
Eskişehir  
<sup>d</sup>Üroloji Kliniği,  
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 27.04.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.09.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Emre ARPALI  
Memorial Şişli Hastanesi,  
Organ Nakli Bölümü, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
arpemre@gmail.com

**ÖZET Amaç:** İleri evre mesane tümörü, tedavisinde kemoterapinin yer aldığı bir hastalık grubudur. Yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi için çalışmalar sürerken, bugün için dünyada ve ülkemizde en çok kullanılan tedavi protokolleri metotreksat, vinblastin, adriamisin, sisplatin (MVAC) ve gemsitabin-sisplatin (GS) kombinasyonlarını içeren protokollerdir. MVAC ve GS tedavilerinin etkinliği birbirine yakın görünse de, GS kombinasyonunun yan etki profilinin daha ilümlü olduğunu ortaya koyan çalışmalar bildirilmiştir. Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen ve GS protokolüyle tedavisi yapılan ileri evre mesane tümürlü hastaların uzun dönem sonuçları ve yan etki profilleri sunulmuştur. **Gereç ve Yöntemler:** 2002-2008 yılları arasında GS tedavisi alan 16 (%84,2)'si erkek, 3 (%15,8)'ü kadın lokal ileri evre veya metastatik mesane tümürlü 19 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Toksikite Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri göz önünde bulundurularak değerlendirildi. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla radyolojik olarak tümör büyüklüğündeki küçülme oranından faydalanıldı. Tümörün tamamen kaybolması "tam yanıt (TY)", en az %50 küçülme saptanması "kısmi yanıt (KY)" olarak değerlendirildi. Tümörde %25'ten fazla büyüme "artan hastalık (AH)" olarak, değişiklik olmaması ise "sabit hastalık (SH)" olarak tanımlandı. **Bulgular:** Hastaların 13 (%68)'ü kemoterapiye TY veya KY vermiştir. Toksikite açısından değerlendirildiğinde; anemi (hastaların %26'sında grade 1, %47'sinde grade 2, %15'inde grade 3, %5'inde grade 4), lökopeni (hastaların %21'inde grade 1, %26'sında grade 2, %10'unda grade 3), trombositopeni (hastaların %31'inde grade 1, %15'inde grade 2, %15'inde grade 3), kusma (%79), hematüri (%26) ve hepatotoksikite (%15) en sık izlenen toksik yan etkiler olarak karşımıza çıkmaktadır. **Sonuç:** Ortalama remisyonunda kalma süresi 9,21±9,14 ay, ortalama hayatta kalma süresi ise 17,8±12,3 ay olarak saptanmıştır. Sadece bir hastada 5 yıllık sağkalım söz konusu olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane tümörleri; gemsitabin; sisplatin;  
antineoplastik birleşik kemoterapi protokolleri

**ABSTRACT Objective:** Advanced staged bladder tumor is a group of disease in which standart therapy includes chemotherapy. While efforts to develop new agents are ongoing, the use of current protocols of MVAC and gemcitabine-cisplatin (GS) are widespread in our country and in the rest of the world. Although the efficacy of both regimes stated to be equal, toxicity profile of GS was mentioned to be lower. In this study we present the long term results and toxicity profiles of patients with advanced bladder tumor treated by GS regime. **Material and Methods:** The data of 16 male (84.2%) and 3 female (15.8%) patients with advanced stage bladder tumor was reviewed retrospectively. Toxicity profiles were evaluated by the criteria of World Health Organization. Efficacy was assessed radiologically by the change in the size of the tumor. While complete tumor disappearance and decrease in size more than 50% were defined to be complete response and partial responses respectively, increase in size more than 25% were regarded as increasing disease. No change in the size of the tumor was accepted as stable disease. **Results.** Clinical response to chemotherapy was achieved in 13 (68%) patients. Anemia (grade in 26%, grade 2 in 47%, grade 3 in 15%, grade 4 in 5%), leucopenia (grade 1 in 21%, grade 2 in 26%, grade 3 in 10%) thrombocytopenia (grade 1 in 31%, grade 2 in 15%, grade 3 in 15%), vomiting (79%), hematuria (26%), hepatotoxicity (15%) were the most common toxic side effects of the treatment. **Conclusion:** Mean remission duration and survival time was estimated to be 9.21±9.14 months and 17.8±12.3 months, respectively. Only one patient survived more than 5 years.

**Key Words:** Urinary bladder neoplasms; gemcitabine; cisplatin;  
antineoplastic combined chemotherapy protocols

**M**esane tümörü, risk faktörleri içinde sigaranın önemli bir etken olduğu ve yıllar içinde insidansı giderek artan bir malignitedir.<sup>1</sup> 1990'lı yılların sonunda dünyada 115 bin civarında hastanın hayatını kaybetmesine neden olan hastalığa bağlı can kaybı, teşhis ve tedavideki gelişmelere rağmen 2008 yılı verilerine göre yıllık 150 bine yükselmiştir.<sup>1</sup> Patolojik olarak en sık görülen tip, transizyonel hücreli karsinom (THK)'dur. Lokal ileri veya metastatik hastalıkta ortalama sağkalımın 12 ay civarında olduğu bildirilmektedir.<sup>2,3</sup>

Metotreksat, vinblastin, adriamisin (doksorubisin) ve sisplatin (MVAC) veya bu ajanların türevlerinin mesane kanserinde kullanımı uzun süre ana kemoterapi protokolü olarak değerini korumuştur.<sup>4</sup> 7 MVAC tedavisi alan hastaların %25'inde nötropenik ateş, %12'sinde şiddetli bulantı-kusma, %7' sinde renal yetmezlik, %50'sinde mukozit ve %3' ünde mortalite görülebildiği bildirilmiştir.<sup>4,5,8-11</sup> Bu ve benzeri protokollerin yüksek toksisite profili, daha düşük morbiditeye sahip yeni protokollerin geliştirilmesi ihtiyacını gündeme getirmiştir. MVAC kombinasyonu ile yapılan tedavinin uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde, tek başına sisplatinle yapılan tedaviye göre üstün olduğu, ancak hastaliksız sağkalım süresine beklenen katkıyı yapmadığı görülmüştür.<sup>10,11</sup> Hastaliksız sağkalıma katkısı olması amacıyla ifosfamid, galyum nitrat, trimetreksat, paklitaksel ve gemitabini içeren değişik tedavi protokolleri değerlendirilmiştir.<sup>12-18</sup>

MVAC protokolünün etkinliğini arttırmak ve yan etki profilinin iyileştirilmesi için Steinberg ve ark., 28 günlük protokolün 14 güne kısaltıldığı ve tedaviye granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)'ün eklendiği HD-MVAC protokolünü önermişlerdir.<sup>19,20</sup> Bu Faz III çalışmasının sonucuna göre toplam sağkalım MVAC ve HD-MVAC kollarında aynıdır. Ancak GM-CSF eklenmesi ile HD-MVAC protokolü hastalar tarafından daha iyi tolere edilmiştir.

Bu çalışmada, lokal ileri evre ve metastatik mesane tümörü bulunan hastalarda gemitabin ve sisplatin (GS) kombinasyonunun etkinliği, toksisite profili ve sağkalım süreleri üzerine etkisi incelenmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### HASTALAR

Kasım 2002-Ekim 2008 tarihleri arasında GS içeren kemoterapi protokolüne alınan, yaş ortalaması 62,9 ± 8,4 (38-84) yıl olan, sekizi daha önce radikal sistoprostatektomi ve üriner diversiyon operasyonu geçirmiş 19 hasta ait veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar ile ilgili bilgiler Tablo 1'de görülmektedir. On altı (%84,2)'sı erkek, 3 (%15,8)'ü kadın olan hastalarda tümörlerin tamamının histolojik tipi THK idi. DSÖ sınıflamasına göre hastaların tümörlerinin tamamı yüksek grade'li idi.

Daha önce MVAC kemoterapisi alan ve takiben GS tedavisi alan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Hiçbir hastada intravezikal kemoterapi, immünoterapi veya radyoterapi öyküsü bulunmamaktadır. On dokuz hastanın 1 (%5,3)'ünde metastatik, 18 (%94,7)'inde lokal ileri evre hastalık saptanmıştır. Altı (%31,5) hastada lenf nodu tutulumu mevcuttur.

### KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ

Kemoterapi, bir kürün 21 gün sürdüğü üç kür olarak uygulanmıştır. Her kürün 1. gününde 1250 mg/m<sup>2</sup> gemitabin ve 70-100 mg/m<sup>2</sup> sisplatin verilmiştir. Kürün 8. gününde hastalara 1250 mg/m<sup>2</sup> dozunda gemitabin uygulanmıştır. 250 mL serum fizyolojik içerisinde 30 dk'lık i.v. enjeksiyonla verilmektedir. Sisplatinin ise 1000 ml %5'lik dekstroz içerisinde, 1000 mL serum fizyolojik (SF) ile yapılan hidrasyon basamağını takiben, 2 saat süresince i.v. infüzyonla verilmesi uygun görülmüştür. Sisplatin sonrasında da hastalar 1000 mL SF ile iv. yoldan hidrate edilmişlerdir. Her ilaç uygulamasından önce ve sonra hastalar hematolojik ve biyokimyasal parametreler yönünden değerlendirilmiştir. Lökosit sayısı 1500/mm<sup>3</sup>'ün, trombosit sayısı 50,000/mm<sup>3</sup>'ün ve kreatinin klerensi 50 mL/dk'nın altında olan hastalara bu parametreler düzeline kadar kemoterapi verilmemiştir.

### HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalar, her kür sonrasında, DSÖ standart kriterleri kullanılarak toksisite (anemi, nötropeni, trombositopeni, kusma, enfeksiyon, hematüri, hepatik toksisite, hipotansiyon, nörolojik belirtiler, grip ben-

zeri semptomlar) yönünden değerlendirilmiştir.<sup>21</sup> Kemoterapi sonrasında, tedavinin etkinliğinin belirlenmesi amacıyla her hastaya üç aylık aralıklarla bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmıştır. Sistoprostektomi yapılmamış hastalarda takip amacıyla üç aylık aralıklarla sistoskopik kontrol uygulanmıştır.

### TEDAVİ BAŞARISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Önceden var olan hastalığın, en az dört hafta süreyle, tamamen kaybolması “tam yanıt” (TY), lezyonda en az %50 küçülme saptanması “kısmi yanıt” (KY) olarak değerlendirilmiştir. Lezyonda %25’ten fazla büyüme “artan hastalık (AH)” olarak değerlendirilmiştir. Lezyonda değişiklik olmaması ise “sabit hastalık (SH)” olarak değerlendirilmiştir.<sup>3</sup>

### BULGULAR

Kasım 2002-Ekim 2008 tarihleri arasındaki altı yıllık süre boyunca yapılan hasta takiplerinde, ortalama remisyonda kalma süresi 9,21±9,14 ay, ortalama hayatta kalma süresi ise 17,8±12,3 ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların 8 (%42)’i kemoterapi-

piden önce radikal sistoprostektomi operasyonu geçirmiştir. Altısında lenf nodu pozitifliği görülürken, bir hastada kemoterapi öncesi kemik metastazı saptanmıştır. Bu dönemde takibe alınan hastaların 18’i hastalık nedeni ile kaybedilmiştir. Hastalar tedaviye yanıt ve toksisite yönünden değerlendirildiğinde: 19 hastanın 8 (%42)’inde TY, 5 (%26)’inde KY görülmüştür. Toplam yanıt oranı %68 olarak hesaplanmıştır. Kemoterapi genel olarak iyi tolere edilmiştir. Anemi (%26’sında grade 1, %47’sinde grade 2, %15’inde grade 3, %5’inde grade 4); lökopeni (%21’inde grade 1, %26’sında grade 2, %10’unda grade 3) ve trombositopeni (%31’inde grade 1, %15’inde grade 2, %15’inde grade 3) saptanan esas hematolojik toksisiteler iken, diğer yan etkiler arasında kusma (%79), hematüri (%26) ve hepatotoksisite (%15) yer almıştır (Tablo 1).

### TARTIŞMA

Lokal ileri evre veya metastatik mesane tümörlerinin primer tedavi yaklaşımı kemoterapidir. 1990’lı yılların başında kullanıma giren ve etkinliği o dö-

**TABLO 1:** Hastalara ait demografik ve klinik bilgiler.

Hasta numarası	Cinsiyeti yaşı	Sistektomi Evet/Hayır	Tanı anındaki Tm C: Klinik evre P: Patolojik evre	Ted. yanıt, remisyon süresi (Ay)	Anemi (Grade)	Nötropeni (Grade)	Trombositopeni (Grade)	Kusma (Grade)	Enfeksiyon (Grade)	Hematüri (Grade)	Hepatik Toksikite	Hipotansiyon (Grd)	Nörolojik (Grade)	Flu-like semp. (Grd)	
1	E, 64	H	cT2N0M0	AH, 0	II	0	0	I	0	I	0	0	0	0	0
2	E, 61	E	pT4aN0M0	AH, 0	II	I	0	II	II	0	II	I	0	0	0
3	E, 63	E	pT4aN0M0	AH, 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	E, 64	E	pT4N1M0	AH, 0	IV	0	I	II	I	III	0	I	0	0	0
5	E, 68	E	pT3bN1M0	SH, 6	I	0	II	0	0	0	0	0	0	0	0
6	E, 74	H	cT4aN0M0	TC, 12	III	II	III	I	0	0	0	0	0	0	0
7	E, 69	H	cT4aN0M1	TC, 10	II	0	I	I	0	0	I	I	0	0	0
8	E, 70	H	cT3bN0M0	SH, 6	II	III	III	I	I	0	0	0	0	0	0
9	E, 76	H	cT3bN0M0	KC, 10	III	0	I	0	0	0	0	I	0	0	0
10	K, 72	H	cT3bN0M0	KC, 12	I	0	0	II	0	0	0	I	0	0	0
11	E, 57	H	cT4bN0M0	AH, 0	II	0	0	II	I	0	0	I	0	0	0
12	E, 84	H	cT3bN0M0	KC, 12	I	I	II	I	0	II	0	0	0	0	0
13	E, 55	E	pT3bN1M0	TC, 12	I	I	0	I	0	0	0	0	0	0	0
14	E, 58	E	pT2aN1M0	TC, 31	II	II	I	II	0	0	0	I	0	0	0
15	K, 82	H	cT2aN0M0	TC, 34	III	III	III	II	0	0	0	I	0	0	0
16	E, 58	E	pT3bN1M0	TC, 6	II	I	0	II	I	0	0	0	0	0	0
17	E, 59	E	pT3bN1M0	KC, 10	II	II	I	I	0	I	0	0	0	0	0
18	K, 72	H	cT3bN0M0	TC, 6	II	II	II	II	0	0	0	0	0	0	0
19	E, 60	H	cT3bN0M0	TC, 8	I	II	I	II	0	0	0	0	0	0	0

AH- Artan hastalık, KY:- Kısmi yanıt; SH: Sabit hastalık; TY: Tam yanıt.

nemde yapılan çalışmalarla gösterilen MVAC günümüze kadar ilk sıra tedavi protokolü olarak birçok merkezde yerini korumuştur.<sup>5,10</sup> MVAC protokolünün tek başına sisplatine veya sisplatin, siklofosamid ve adriamisin (CISCA) kombinasyonuna göre daha etkili olduğu görülmüştür.<sup>22</sup> Logot-hesis ve ark. MVAC tedavisi alan ileri evre mesane tümürlü hastalarda %65'e varan bir oranda objektif yanıt görüldüğünü ifade ederken, bir başka çalışmada, MVAC rejimi ile tedavi gören hasta grubunun çok küçük bir kısmında da olsa (%3,7) altı yılı geçen sağkalım süresinin bulunduğu bildirilmiştir.<sup>11,22</sup> Bunlara ek olarak MVAC rejimi metastatik hastalıkta zamanla sık kullanılan bir tedavi seçeneği haline geldiğinden, etkinliği birçok çalışmayla değerlendirilmiş ve yanıt oranlarının %40-72 arasında değiştiği, ortalama sağkalımın 12-13 ay arasında olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiştir.<sup>7-9,23-25</sup> MVAC protokolüyle yapılan kemoterapi için prognostik faktörler Bajorin ve ark. tarafından araştırılmıştır. Yapılan çok değişkenli analizde, Karnofsky performans durumu ve viseral (akciğer, karaciğer ve/veya kemik) metastaz varlığı bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır.<sup>26</sup>

Etkinliğine rağmen ciddi miyelosüpresyon, nötropenik ateş, sepsis, mukozit, bulantı-kusma gibi yan etkileri MVAC tedavisinin sıklıkla ara verilmesine, hatta kesilmesine neden olabilmektedir. Hastaların tümüne yakınında bulantı-kusmanın, alopesi, anemi ve nötropeninin meydana geldiği, %5-10'unda nötropenik ateş, %12-%20'sinde grade 2-3 mukozit görüldüğü birçok çalışmada ile ifade edilmiştir.<sup>5,7-11,22,27-30</sup> Ayrıca, hastaların %3-4'ünde ölüme sebep olabileceği de bildirilmiştir. Bu yüzden etkinlik kaybı olmadan daha düşük toksisite gözlenen yeni tedavi rejimlerinin araştırılması ihtiyacı doğmuştur. Bu amaçla gemsitabinin tek ajan olarak kullanıldığı ve diğer ajanlarla kombine edildiği protokoller geliştirilmiş ve etkinlikleri MVAC tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan bu çalışmaların sonuçlarına göre gemsitabin içeren rejimlerin MVAC'la benzer etkinlik gösterdiği ama daha kabul edilebilir bir toksisite profili sergiledikleri bildirilmiştir. Von der Maase, Moore ve Kaufman'ın GS protokolü ile yaptıkları çalışmalarda

yanıt oranının %42-57 olduğu, ortalama sağkalımın 12,5-14,3 ay arasında değiştiği görülmüştür.<sup>31-33</sup> Uzun dönem takip ve beş yıllık sağkalım yönünden bakıldığında da MVAC ve GS protokolü arasında önemli bir fark olmadığı saptanmıştır.<sup>34</sup>

GS protokolüne etkinliği arttırmak için paklitaksel gibi başka ajanların eklenmesiyle oluşturulan protokoller daha ciddi ölçülerde toksik tablolara neden olabileceğinden, genel durumu uygun olmayan ve yaşlı hastalarda kullanımları uygun görülmemiştir.<sup>35</sup> Bu yönüyle değerlendirildiğinde, GS protokolünün düşük toksisite profili diğer protokollere göre önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Yavaşçaoğlu ve ark., GS alan 12 hasta ile MVAC alan 24 hastanın sonuçlarını karşılaştırmışlardır.<sup>36</sup> İki kemoterapi protokolünün yanıt oranları benzer bulunurken (%41 ve %46) GS protokolünde daha az oranda anemi, lökopeni, mukozit, depresyon, kilo kaybı ve alopesi görülmüştür. Bu çalışmadaki GS kolunun etkinlik ve toksisite oranları çalışmamıza benzer bulunurken, ortalama remisyon ve kansere özgü sağkalım süreleri verilmemiştir.

Bu çalışmamızda, hastaların hiçbir kemoterapiye bağlı toksisite nedeni ile kaybedilmemiştir. Çeşitli dereceler de trombositopeni hastaların %61'inde, lökopeni ise %57'sinde görülmüştür. Hiçbir hastada hemoraji saptanmamıştır. Literatürle uyumlu veriler elde edilirken, hastaların GS protokolünü iyi tolere ettikleri görülmüştür. Sadece bir hastada 5 yıllık sağkalım söz konusu iken, diğer 18 hasta, takip süresi içinde hayatlarını mesane kanseri nedeni ile kaybetmiştir.

Bu çalışmanın belirgin kısıtlı yönleri mevcuttur. Retrospektif yapısı, az hasta sayısı ve MVAC kemoterapisi alan bir hasta grubuyla karşılaştırılma yapılmamış olması bunların en başında gelmektedir.

Bunun yanında uzun takip süresi, lokal ileri ve metastatik mesane kanseri olan hastalardaki kemoterapiyle sağlanan remisyon süreleri ve daha önemlisi, kansere özgü sağkalımın verilmesi sağladığı önemli verilerdir.

Bu çalışmada GS tedavisi alan hasta grubu ile karşılaştırılacak başka bir tedavi rejimi alan hasta

grubunun olmaması etkinlik ve toksisite profilinin karşılaştırılmasına imkân vermese de uzun süreli takip neticesinde elde edilen verilerin tedavinin etkinliği ve meydana gelebilecek yan etki profili ile ilgili önemli bilgiler sağladığı düşünülmektedir.

## SONUÇ

İleri evre mesane kanserinde GS kemoterapi protokolü düşük yan etki profili avantajı nedeni ile ileri evre mesane tümörü bulunan hastalarda ilk seçenek olarak uygulanabilir.

## KAYNAKLAR

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49(1):33-64.
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, 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.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985;133(3):403-7.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, 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.
- Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, Palmer JM, Shortliffe LD, Hannigan JF, 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.
- Tannock I, Gospodarowicz M, Connolly J, Jewett M. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) chemotherapy for transitional cell carcinoma: the Princess Margaret Hospital experience. *J Urol* 1989;142(2 Pt 1):289-92.
- Connor JP, Olsson CA, Benson MC, Rapoport F, Sawczuk IS. Long-term follow-up in patients treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (M-VAC) for transitional cell carcinoma of urinary bladder: cause for concern. *Urology* 1989;34(6):353-6.
- Igawa M, Ohkuchi T, Ueki T, Ueda M, Okada K, Usui T. Usefulness and limitations of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for the treatment of advanced urothelial cancer. *J Urol* 1990;144(3):662-5.
- Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, 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.
- Saxman SB, Probert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2564-9.
- Witte RS, Elson P, Bono B, Knop R, Richardson RR, Dreicer R, 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.
- Crawford ED, Saiers JH, Baker LH, Costanzi JH, Bukowski RM. Gallium nitrate in advanced bladder carcinoma: Southwest Oncology Group study. *Urology* 1991;38(4):355-7.
- Witte RS, Elson P, Khandakar J, Trump DL. An Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of trimetrexate in the treatment of advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 1994;73(3):688-91.
- Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, Neuberger D, Johnson DH, Smith JL, 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.
- Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, Huan S, Murray N. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(12):3441-5.
- Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(11):3394-8.
- Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassinetti GL, 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.
- Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2638-46.
- Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes JA et al. EORTC Genito-Urinary Cancer Group. 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.
- WHO Handbook For Reporting Results Of Cancer Treatment. WHO Offset Publication No. 48. Geneva: World Health Organization; 1979. p.1-46.
- Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8(6):1050-5.
- Dodd PM, McCaffrey JA, Herr H, Mazumdar M, Bacik J, Higgins G, et al. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2546-52.
- Boutan-Laroze A, Mahjoubi M, Droz JP, Charrot P, Fargeot P, Kerbrat P, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced carcinoma of the bladder. The French Federation of Cancer Centers experience. *Eur J Cancer* 1991;27(12):1690-4.

25. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al; EORTC Genito-Urinary Cancer Group. 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.
26. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, 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.
27. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Heineman M, Hirsch J, et al. Phase II randomized trial of gallium nitrate plus fluorouracil versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with advanced transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2449-55.
28. Logothetis CJ, Finn LD, Smith T, Kilbourn RG, Ellerhorst JA, Zukowski AA, et al. Escalated MVAC with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urothelial tumors: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13(9):2272-7.
29. Loehrer PJ Sr, Elson P, Dreicer R, Hahn R, Nichols CR, Williams R, et al. Escalated dosages of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin plus recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in advanced urothelial carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1994;12(3):483-8.
30. Seidman AD, Scher HI, Gabrilove JL, Bajorin DF, Motzer RJ, O'Dell M, et al. Dose-intensification of MVAC with recombinant granulocyte colony-stimulating factor as initial therapy in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(3):408-14.
31. von der Maase H, Andersen L, Crinò L, Weinknecht S, Dogliotti L. 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.
32. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, Tannock IF, Huan S, Bennett K, 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.
33. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, Levine EG, Murphy B, Aisner J, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(9):1921-7.
34. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, 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.
35. Lorusso V, Crucitta E, Silvestris N, Rosati G, Manzione L, De Lena M, et al; Italian Bladder Cancer Group. Randomised, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncol Rep* 2005;13(2):283-7.
36. Yavaşçaoğlu İ, Vuruşkan H, Çalışkan Z, Oktay B, Şimşek Ü. [Comparison of gemcitabine plus cisplatin and MVAC in advanced bladder cancer]. *Türk Üroloji Dergisi* 2003;29(1):31-4.