

Artykuły przeglądowe • Review articles

Leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego i rozsianego raka pęcherza moczowego

Bogdan Gliński, Jacek Urbański, Maria Mituś

Przedstawiono alternatywne dla cystektomii radykalnej metody leczenia chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego w stopniu zaawansowania T2-4 N0 M0. Samodzielna radioterapia, neoadiuwantowa chemioterapia (poprzedzająca napromienianie lub cystektomię częściową) oraz jednoczasowa chemioradioterapia pozwalają na uzyskanie 5-letnich przeżyć u 30-65% leczonych. Odsetek chorych z prawidłowo zachowaną funkcją pęcherza moczowego wynosi od 24-75%.

U chorych na raka pęcherza moczowego o wyższym stopniu zaawansowania klinicznego T2-4 N1-3 M1 nowym zalecanym standardem jest program leczenia zawierający gemcytabinę z cisplatyną (GC). Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie GC waha się od 41-57%, w tym 15-22% pełnych odpowiedzi, przy medianie przeżycia wynoszącej 13,4 miesiąca. Jest on równie skuteczny, jak stosowany dotąd MVAC (metotreksat, winblastyna, doxorubicyna, cisplatyna), a charakteryzuje się niższą toksycznością. Inne schematy leczenia zawierające gemcytabinę i paklitaksel z cisplatyną lub bez, oraz ifosfamid, paklitaksel i cisplatynę, są obecnie przedmiotem badań klinicznych III fazy, odnoszących ich skuteczność do standardu GC.

Treatment of patients with locally advanced and metastatic bladder cancer

The paper presents different treatment schedules of organ preservation as an alternative to radical cystectomy in patients with invasive bladder cancer stage T2-4 N0 M0. These approaches include radiation therapy, radiation therapy and concomitant chemotherapy and neoadjuvant chemotherapy (i.e. prior to irradiation or partial cystectomy). The overall survival rate at 5 years reaches 30-65%, and the 5-year survival rate with a functioning bladder is 24-75%.

The methotrexate, vinblastin, doxorubicine and cisplatin (MVAC) regimen has been considered standard treatment in patients with locally advanced and metastatic (stage T2-4 N1-3 M1) bladder cancer. A combination of gemcitabine and cisplatin (GC) allows to achieve similar results (overall response rate: 41-57%; complete response rate: 15-22%; median survival 13.4 months), whereas GC is associated with less toxicity than MVAC. On the basis of this superior risk-benefit ratio, the GC regimen should be favoured as the new standard treatment in patients with locally advanced and metastatic cancer. Other promising regimens include gemcitabine and paclitaxel, with or without cisplatin, and the combination of ifosfamide, paclitaxel and cisplatin. A phase III trial comparing these schedules with the doublet of GC has been initiated.

Słowa kluczowe: rak pęcherza moczowego, radioterapia, chemioterapia

Key words: bladder cancer, radiotherapy, chemotherapy

Wprowadzenie

Cystektomia radykalna stanowi „złoty standard” w leczeniu inwazyjnego raka pęcherza moczowego (IRPM) w stopniach zaawansowania T2-4 N0 M0 w większości ośrodków amerykańskich i części ośrodków europejskich. Zabieg polegający na usunięciu pęcherza moczowego, stercza i pęcherzyków nasiennych u mężczyzn, oraz macicy z przydatkami u kobiet, poszerzony o limfanodektomię biodrowo-zaślonową, pozwala na uzyskanie około 80% przeżyć 5-letnich w przypadkach sklasyfikowanych jako T2, oraz około 30% w wyższych stopniach zaawanso-

wania [1]. Kalcetwo pooperacyjne, przeciwwskazania do zabiegu, związane głównie z podeszłym wiekiem chorych i złym stanem sprawności oraz schorzeniami towarzyszącymi, były impulsem do poszukiwania skutecznego postępowania zachowawczego, będącego alternatywą dla leczenia chirurgicznego.

Radioterapia

Analiza wyników uzyskanych w 70 seriach retrospektywnych, obejmujących materiał ponad 3000 chorych na IRPM, których wyłącznie napromieniano w latach 1970-1990 wykazała, że szansę na 5-letnie przeżycie ma 20-40% leczonych [2]. We współczesnej metaanalizie, opartej na 3 randomizowanych badaniach klinicznych (w sumie 439 przypadków T2-T4a), porównujących skuteczność cy-

stektomii i radioterapii, odsetki przeżyć 5-letnich wyniosły odpowiednio 36 i 28% [3]. Próby poprawy współczynnika terapeutycznego poprzez modyfikację sposobu frakcjonowania dawki nie powiodły się. Warto odnotować badanie Naslunda i wsp., którzy w jednym ramieniu terapeutycznym stosowali radioterapię klasyczną (64 Gy/32 frakcje raz dziennie po 2 Gy), a w drugim pacjentów napromieniano 3 razy dziennie dawką frakcyjną 1 Gy, do dawki całkowitej 69 Gy. Różnice zarówno w przeżyciach całkowitych, jak i kontroli miejscowej pomiędzy ramionami nie były istotne [4]. Interesujący moduł, różnicujący wysokość dawki całkowitej, czas leczenia oraz objętość terenu napromienianego zaproponowali badacze z Christie Hospital. 149 chorych na IRPM w stopniach T2, 3N0 randomizowano do 3 ramion. W pierwszym napromieniano cały pęcherz dawką 52,5 Gy w 20 frakcjach (n=60). W drugim i trzecim ramieniu teren napromieniany obejmował guz z marginesem 1,5 cm. Podawano 57,5 Gy w 20 frakcjach (n=44) lub 55 Gy w 16 frakcjach (n=45). Efekt CR (*complete response* – pełna odpowiedź) uzyskano odpowiednio u 75, 80 i 71% (p=0,6) leczonych, przy 5-letnim przeżyciu bezobjawowym, wynoszącym 58, 59 i 34% (p=0,18) [5].

Radiochemioterapia

Pozytywne wyniki badań klinicznych ostatnich 5-7 lat, dotyczących jednoczesowego napromieniania i chemioterapii u chorych na płaskonabłonkowego raka terenu głowy i szyi oraz szyjki macicy, potwierdziły przesłanki teoretyczne tego sposobu postępowania. Opierały się one na 2 hipotezach: tzw. współpracy geograficznej (napromienianie działa miejscowo na guz i regionalne węzły chłonne, leczenie systemowe niszczy ewentualne przerzuty subkliniczne) oraz występowaniu efektu addytywnego obu stosowanych metod. Najczęściej wykorzystywanymi cytostatykami były: cisplatyna (CISP) i 5-fluorouracyl (5FU). CISP działa jako radiouczulacz w stosunku do komórek hipoksycznych, blokuje cykl komórkowy w fazie G2M, nasilając działanie promieniowania jonizującego, 5FU opóźnia i osłabia naprawę uszkodzeń subletalnych po radioterapii.

W latach 90. przeprowadzono szereg badań nad tym modelem leczenia u chorych na IRPM. W większości z nich, po dawce 40-45 Gy, napromienianie przerywano i wykonywano kontrolną cystoskopię z biopsją weryfikacyjną, której celem było wyodrębnienie chorych z kompletną remisją kliniczną i histologiczną, u których kontynuowano postępowanie oszczędzające. Pozostałych poddawano cystektomii [6]. Część autorów kwestionuje wartość predykcyjną ujemnej cystoskopii kontrolnej. Moonen i wsp. wykazali, że odsetki 10-letnich przeżyć bezobjawowych wyniosły 31, 33 i 27% dla efektu CR, PR (*partial response* – częściowa odpowiedź) i NR (*no response* – brak odpowiedzi na leczenie) po dawce 40 Gy [7]. Matos i wsp. również nie wykazali zależności pomiędzy wynikiem kontrolnej cystoskopii, a przeżyciem bezobjawowym [8].

Bez względu na szczegółowy program leczenia wyniki chemioradioterapii chorych na IRPM podsumować

można następująco: 1) dobra tolerancja nawet w grupach wiekowo zaawansowanych; 2) odsetek kompletnych remisji histologicznych, wynoszący 60-90%, a więc dwukrotnie wyższy niż w przypadku chemioterapii neoadiuwantowej lub samodzielnej radioterapii; 3) odsetek wznów miejscowych 5-25%; 4) przeżycie 5-letnie, porównywalne z uzyskiwanym po cystektomii dla tego samego stopnia zaawansowania pT; 5) zachowanie pęcherza moczowego u ok. 40% leczonych. Wyniki ważniejszych serii zestawiono w Tabeli I.

Tab. I. Wyniki chemioradioterapii chorych na IRPM

Autor	Liczba chorych	Program leczenia	5-letnie przeżycie	Zachowanie pęcherza
Housset 1993 [9]	173	5FU, CISP	66%	75%
Chavet 1996 [10]	109	CISP	36%	43%
Tester 1996 [11]	91	CISP	62%	44%
Kachnic 1997 [12]	106	CISP	52%	43%
Sauer 1998 [13]	79	CISP	41%	41%
Matos 2000 [8]	105	MCV	59%	66%
Miyayama 2000 [14]	80	CISP _{dt}	72%	84%
Dunst 2001 [15]	139	CISP	47%	75%
Ganaha 2001 [16]	90	CISP _{dt}	54%	28%
Tirindelli 2004 [17]	77	5FU, CISP	43%	56%

5FU – 5-fluorouracyl, CISP – cisplatyna
 MCV – metotretksat, cisplatyna, winblastyna
 dt – dotętnicza

Grupa z Erlangen porównała w warunkach badania randomizowanego skuteczność radiochemioterapii (RCHT) i samodzielnej radioterapii (RT) u 428 chorych na IRPM. W obu ramionach chorzy otrzymywali na teren miednicy mniejszej dawkę 45 Gy, na pęcherz dodatkowo podawano 9 Gy. W ramieniu RCHT, w pierwszym i piątym tygodniu podawano cisplatynę w dawce 25 mg/m² lub karboplatinę w dawce 65 mg/m², przez 5 kolejnych dni. Sześć tygodni po zakończeniu leczenia wykonywano kontrolną cystoskopię z weryfikacją histologiczną. Chorych z odpowiedzią CR obserwowano, u pozostałych wykonywano cystektomię. W ramionach RCHT i RT odsetki CR wyniosły odpowiednio: 78 i 61%, przeżycia 5-letnie 57 i 40%, pęcherz zachowało w okresie 10-letniej obserwacji 55 i 41% pacjentów [18].

Chemioterapia neoadiuwantowa

Głównym celem neoadiuwantowego leczenia systemowego chorych na IRPM jest doprowadzenie poprzez obniżenie wyjściowego zaawansowania klinicznego (ang. *down-staging*), do cystektomii oszczędzającej chorych, którzy pierwotnie nie kwalifikowali się do tego zabiegu. Opublikowane przez Schera w 1990 roku zbiorcze wyniki 17 serii (ponad 300 chorych), realizujących taki program leczenia, wskazują na możliwość uzyskania od 20 do 40% odpowiedzi typu CR. Wobec bardzo heterogenicznego materiału klinicznego (dowolność w kwalifikacji do przy-

jętego sposobu leczenia, różnorodność metod oceny stanu zaawansowania klinicznego chorych zarówno przed jak i po leczeniu, wreszcie niejednolite kryteria oceny odpowiedzi na leczenie), wnioski wypływające z tych badań trudno uznać za konkluzywne [19].

Herr i wsp. w grupie 111 chorych na IRPM w stopniu zaawansowania T2-3, leczonych wg programu MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna), uzyskali CR u 54%, a spośród 43 chorych poddanych cystektomii oszczędzającej, 10 lat z prawidłowo funkcjonującym pęcherzem moczowym przeżyło 34 chorych [20]. W randomizowanym badaniu klinicznym Medical Research Council i European Organization for Research and Treatment of Cancer, chorzy, u których cystektomia poprzedzona była 3 kursami CMV (cisplatyna, metotreksat, winblastyna), rokowali lepiej w porównaniu z tymi, którzy nie otrzymali neoadiuwantowej chemioterapii. Odsetki 2-letnich przeżyć bezobjawowych wyniosły odpowiednio 51 i 45% [21]. Celowość neoadiuwantowej chemioterapii wykazali również Natale i wsp., porównując skuteczność samodzielnej cystektomii oraz cystektomii poprzedzonej 3 seriami MVAC-u. Mediany przeżyć wyniosły odpowiednio 3,8 roku i 6,2 roku [22].

Shipley i wsp. zweryfikowali wartość neoadiuwantowej chemioterapii MCV (metotreksat, cisplatyna, winblastyna) u chorych na IRPM, w stopniu zaawansowania T2-4 Nx M0. W jednym ramieniu (MCV+) chorzy otrzymywali 2 kursy MCV, w drugim (MCV-) nie. Następnie w obu ramionach chorych napromieniano (dawka na miednicę mniejszą 39,6 Gy), stosując jednoczasową monochemioterapię cisplatiną (100 mg/m² dwie serie co 3 tygodnie). Po wykonaniu kontrolnej cystoskopii w obu grupach, chorym z odpowiedzią CR podwyższano dawkę na pęcherz do 64,8 Gy, pozostałych poddawano radykalnej cystektomii. Odsetki CR w ramionach (MCV+) i (MCV-) wyniosły odpowiednio 61 i 58%, przeżycia 5-letnie 49 i 48%, prawidłowo funkcjonujący pęcherz zachowało 40% chorych w grupie (MCV+). Neoadiuwantowa chemioterapia nie miała wpływu na ujawnienie się przerzutów odległych, które wystąpiły u 33 i 39% chorych [23].

Rak pęcherza moczowego w wyższych stopniach zaawansowania (T2-4 N1-3 M1)

Podstawową metodą leczenia jest chemioterapia.

MVAC

Najczęściej stosowanym w ostatnich 15 latach schematem leczenia był MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna), opracowany i wdrożony w 1983 roku w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Sternberg i wsp., stosując ten protokół w grupie 121 chorych, uzyskali 72% odpowiedzi typu OR (*overall response* – całkowita odpowiedź), przy średnim czasie przeżycia wynoszącym 13,1 miesiąca [24]. Skuteczność MVAC potwierdzono w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy. Loehrer i wsp. w jednym ramieniu terapeutycznym podawali MVAC, w drugim cisplatinę. Odsetki CR wyniosły odpowiednio 13 i 3%, mediana przeżyć 18,2 miesiąca oraz 12,5 miesiąca [25]. Grupa z M.D. Anderson

Cancer Center, stosując identyczne schematy leczenia, uzyskała medianę przeżycia 11,2 miesiąca i 8,4 miesiąca; odsetki OR wyniosły odpowiednio 65 i 46% [26]. Próby zmierzające do zwiększenia skuteczności MVAC poprzez dwukrotne podwyższenie dawek doksorubicyny i cisplatyny oraz skrócenie czasu leczenia o połowę nie powiodły się. Uzyskano wyższy odsetek CR dla zintensyfikowanego MVAC (62%) w porównaniu do 50% dla „klasycznego” schematu, ale różnica w przeżyciach całkowitych nie była statystycznie znamienne [27, 28].

Taksany

Skuteczność monochemioterapii docetakselem lub paklitakselem była przedmiotem badań nad zaawansowanym miejscowo i/lub rozsianym rakiem pęcherza moczowego. W czterech doniesieniach, obejmujących w sumie bardzo zróżnicowany pod względem klinicznym materiał 99 chorych, odsetek CR wahał się od 7 do 42%, przy medianie przeżyć wynoszącej od 8 do 11 miesięcy [29-32].

Trzy badania II fazy (34, 52, 18 chorych) poświęcono skojarzeniu paklitakselu z cisplatiną. Przy medianie przeżycia wynoszącej 13, 10,6 i 13 miesięcy, CR uzyskano odpowiednio u 33, 18 i 22% leczonych [33-35].

Dimopoulos i wsp. oraz Sengeløv i wsp. ocenili skuteczność leczenia docetakselem i cisplatiną. W seriach liczących 66 i 25 chorych odsetki CR wyniosły 12 i 26%, mediany przeżyć 8 i 13,6 miesiąca [36, 37].

Gemcytabina

W 1994 roku Pollera i wsp., stosując gemcytabinę jako lek II-rzutu u chorych z rozsiewem, uzyskali 27% OR, przy średnim czasie remisji objawów wynoszącym 24 miesiące [38]. W badaniach drugiej fazy, w grupach liczących 37 i 39 chorych, monochemioterapia gemcytabiną pozwoliła na uzyskanie całkowitej odpowiedzi u 24 i 28% leczonych, przy medianie przeżyć wynoszącej 8 i 13,5 miesiąca [39, 40].

Peters i wsp. wskazali na synergistyczny mechanizm działania gemcytabiny i cisplatyny, zarówno w badaniach *in vivo* jak *in vitro* [41]. Spostrzeżenie to stało się przesłanką do konstrukcji schematu leczenia zawierającego oba cytostatyki. Wyniki 5 badań klinicznych, opartych na materiale 199 chorych, które realizowały ten program terapeutyczny, okazały się bardzo zachęcające. Odsetki OR wyniosły od 41-54%, (w tym CR, 15-21%), mediany przeżyć 12,5-14,5 miesiąca [42-46].

W 2000 roku opublikowano końcowe rezultaty międzynarodowego wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego, obejmującego 405 chorych, porównującego skuteczność gemcytabiny skojarzonej z cisplatiną (ramię G+CISP) oraz „klasycznego” MVAC (ramię MVAC). Wyniki uzyskane w obu ramionach były bardzo zbliżone. OR odnotowano u 49% grupy G + CISP i 46% grupy MVAC, przy 12% CR dla obu metod leczenia. Mediany przeżyć dla G+CISP i MVAC wyniosły odpowiednio 13,8 miesiąca i 14,8 miesiąca. Zasadnicza różnica dotyczyła toksyczności: gorączka neutropeniczna (MVAC – 14% vs 12% G+CISP), posocznica związana z neutropenią (MVAC – 12% vs 1% G+CISP), zakażenia trzecie-

go i czwartego stopnia G3,4 (MVAC – 15% vs 3% G+CISP), odczyn śluzówkowe G3,4 (MVAC – 22% vs 1% – G+CISP), alopecja (MVAC-55% vs 3% – G+CISP), powikłania śmiertelne (MVAC – 3% vs 1% G+CISP). Autorzy rekomendują skojarzone leczenie gemcytabiną i cisplatiną jako standard w rozsiałym i miejscowo zaawansowanym raku pęcherza moczowego [47].

W toku są badania nad innymi dwu- i trójlewkowymi schematami leczenia (gemcytabina + paklitaksel), (ifosfamid + paklitaksel), (gemcytabina + paklitaksel + cisplatiną), (gemcytabina + paklitaksel + karboplatiną). Wyniki wstępne są zachęcające, ale mała liczba chorych i krótki okres obserwacji sprawiają, że wypływające z nich wnioski trudno uznać za konkluzywne. W opinii Hansa von der Maase (Szpital Uniwersytecki w Aarhus), koordynatora badań klinicznych czołowych ośrodków Europejskich, Kanadyjskich i Amerykańskich, wymagają one weryfikacji w badaniach trzeciej fazy, w których ramieniem kontrolnym będzie schemat gemcytabina + cisplatiną, uważany obecnie za standard w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka pęcherza moczowego [48].

Prof. dr hab. med. Bogdan Gliński

Klinika Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
z5gli@cyf-kr.edu.pl

Piśmiennictwo

- Chretien Y, Oudard S, Durdux C. Actualités dans les cancers de la vessie. *Bull Cancer* 2003; 90: 61-7.
- Ponvert D, Giraud P, Gaboriaud G. La radiothérapie dans le traitement des tumeurs infilo-trantes de vessie. *Oncologie* 2000; 2: 340-47.
- Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. *Cohrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD0002079.
- Naslund I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer: a ten-year follow-up of randomized trial. *Acta Oncol* 1994; 33: 397-402.
- Cowan RA, McBain CA, Ryder WD. Radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma of the bladder: results of a randomized trial comparing conventional whole bladder with dose-escalated partial bladder radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 197-207.
- Feneley MR, Schoenberg M. Bladder sparing strategies for transitional cell carcinoma. *Urology* 2000; 56: 549-60.
- Moonen L, vdVoet M, deNijs R i wsp. Muscle invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: pretreatment prognostic factors and the predictive value of cystoscopic re-evaluation during treatment. *Radiother Oncol* 1998; 49: 149-55.
- Matos T, Cufer T, Cervek J i wsp. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ-sparing approach). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 403-9.
- Housset M, Maulard C, Chretien Y i wsp. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2150-7.
- Chavet B, Brewer Y, Felix-Faure i wsp. Concurrent cisplatin and radiotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer who are not candidates for radical cystectomy. *J Urol* 1996; 156: 1258-62.
- Tester W, Caplan R, Heaney J i wsp. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1022-29.
- Kachnic L, Kaufmann DS, Heney NM i wsp. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1022-29.
- Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R i wsp. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 121-7.
- Miyayama N, Akara H, Okumura T i wsp. A bladder preservation regimen using intraarterial chemotherapy and radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Urol* 2000; 7: 41-8.
- Dunst J, Rodel C, Zietman A i wsp. Bladder preservation in muscle-invasive cancer by conservative surgery and radiochemotherapy. *Semin Surg Oncol* 2001; 20: 24-32.
- Ganaha F, Ymoda T, Ujita M i wsp. Intra-arterial low-dose cisplatin via an indwelling port and concurrent radiotherapy for invasive bladder cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 379-84.
- Tirindelli-Danesi D, Arcangeli G, Cruciani E i wsp. Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy. Long term results. *Cancer* 2004; 101: 2540-7.
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R i wsp. Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long term results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3061-71.
- Scher HI. Chemotherapy for invasive bladder cancer: neoadjuvant versus adjuvant. *Semin Oncol* 1990; 17: 555-65.
- Herr HW, Bajorina DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder sparing surgery for invasive bladder cancer: ten year outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1298-1301.
- Hall RR. Neoadjuvant MCV chemotherapy and cystectomy or radiotherapy in muscle invasive bladder cancer: first analysis of MRC/EORTC trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 24.
- Natale RB, Grossman HB, Blumenstein B i wsp. SWOG 8710 (INT0080): randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC + cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 2A, 2001.
- Shipley WU, Winter DS, Kaufman WR i wsp. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3576-83.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI i wsp. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and pattern of response and relapse. *Cancer* 1989; 64: 2448-58.
- Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ i wsp. 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: 1066-73.
- Logothetis CJ, Dereus FH, Finn L i wsp. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050-55.
- Seidman AD, Scher HI, Gabrilove JL i wsp. Dose-intensification of MVAC with recombinant granulocyte colony stimulating factor as initial therapy in advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 408-14.
- Sternberg CN, deMulder PH, Schornagel JH i wsp. 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 Organisation for Research and Treatment of Cancer protocol no. 30924. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2638-46.
- McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M i wsp. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1853-7.
- Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT i wsp. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 1997; 75: 606-7.
- Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH i wsp. 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: 2264-70.
- deWit R, Kruit WH, Stater G i wsp. Docetaxel (taxotere): An active agent in metastatic urothelial cancer: results of phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer* 1998; 78: 1342-5.
- Burch PA, Richardson RL, Che SS i wsp. Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced urothelial cancer. *J Urol* 2000; 164: 1538-42.
- Dreicer R, Manela J, Roth BJ i wsp. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1058-61.
- Murphy BM, Johnson DR, Smith J i wsp. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin for metastatic or locally unresectable urothelial cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14: 245a, 1996 (abstr 617).
- Dimopoulos MA, Bakoyannis, Georgulios V i wsp. 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: 1385-8.
37. Sengeløv L, Kamby C, Lund B i wsp. Docetaxel and cisplatin in metastatic urothelial cancer. A phase II study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3292-7.
 38. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M i wsp. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer. A preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 1994; 5: 182-4.
 39. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS i wsp. Gemcitabine: A promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3441-5.
 40. Stadler WM, Kuzel T, Roth B. Phase II study of single agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3394-8.
 41. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen i wsp. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Sem Oncol* 1995; 22: 72-9.
 42. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M i wsp. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1921-7.
 43. Lippert CH, Koser MF. Gemcitabine and cisplatin in a 21-day schedule in the first line treatment of locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma: Preliminary results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 783A, 2001.
 44. Lorusso V, Manzione L, De Vita F i wsp. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: A phase II multicenter trial. *J Urol* 2000; 164: 53-6.
 45. vdMaase H, Andersen L, Crino I i wsp. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium; A phase II clinical trial. *Ann Oncol* 1999; 10: 1461-5.
 46. Moore JM, Windquist EW, Murray N i wsp. 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: 2876-81.
 47. vdMaase H, Hansen SW, Roberts JT i wsp. 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: 3066-77.
 48. vdMaase H. Current and future perspectives in advanced bladder cancer: Is there a new standard? *Sem Oncol* 2002; 29 (Suppl 3): 3-14.

Otrzymano: 15 marca 2005 r.

Przyjęto do druku: 6 kwietnia 2005 r.