

анемии, гидронефроза и ХПН. Несостоятельность мочевых анастомозов после цистэктомии и деривации мочи имела место у 5% больных, которые были излечены во всех случаях консервативно с применением дренажей и антибиотикотерапии.

Напротив, несостоятельность межишечных анастомозов требует как можно более раннего агрессивного хирургического вмешательства с устранением ее причины, самой частой из которых является послеоперационная кишечная динамическая непроходимость, в связи с чем необходимо проведение интраоперационно желудочной декомпрессии и ранней стимуляции перистальтики кишечника.

Выводы

В последние годы отмечается значительное снижение послеоперационной летальности у больных, перенесших РЦЭ.

Наиболее трудно поддающейся терапии является несостоятельность межишечных анастомозов, развивающаяся преимущественно при ожирении, анемии, гидронефрозе и гиперкреатинемии.

Ретроспективный характер данного обзора позволяет сделать выводы относительно predisposing факторов летальности. Отбор пациентов для РЦЭ, подробное изучение анамнеза и сопутствующей патологии в совокупности с совершенствованием анестезиологического пособия и хирургической техники, а также тщательный контроль ведения послеоперационного периода с соблюдением необходимых стандартных подходов способствуют значительному снижению развития у больных жизненно опасных осложнений и, как результат, уменьшению числа летальных исходов.

Литература

1. Quek M.L., Stein J.P., Daneshmand S. et al. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):886—9.
2. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666—75.
3. Ghoneim M.A., El-Mekresh M.M., El-Baz M.A. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997;158: 393—9.
4. Pagano F., Bassi P., Caletti T.P. et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991;145:45—50.
5. Figueroa A.J., Stein J.P., Dickinson M. et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 1998;83:141—7.
6. Baumgartner R.G., Wells N., Chang S.S. et al. Causes of increased length of stay following radical cystectomy. *Urol Nurs* 2002;22:319—23.
7. Chang S.S., Cookson M.S., Baumgartner R.G. et al. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. *J Urol* 2002;167:2012—6.
8. Skinner D.G., Crawford E.D., Kaufman J.J. Complications of radical cystectomy for carcinoma of the bladder. *J Urol* 1980;123:640—3.
9. Егиев В.Н. Волшебный мир швейных аппаратов. М.: Центр, 1995. 140—61.

Гемцитабин (Цитогем®) в лечении распространенного переходно-клеточного рака мочевого пузыря

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова

Отделение урологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

GEMCITABINE (CITOCHEM) IN THE TREATMENT OF ADVANCED TRANSITIONAL CELL BLADDER CANCER

V.B. Matveyev, M.I. Volkova

Department of urology of State Enterprise N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Citochem is an effective and safe medication: main active substrate of the agent is gemcitabine. Citochem in combination with cisplatin provides satisfactory efficacy without high toxicity of treatment in patients with advanced transitional cell bladder cancer and can be recommended for use in clinical practice of oncurology.

Наиболее эффективным методом воздействия при локализованных опухолях мочеполовой системы является хирургическое удаление новообразования. К сожалению, в значительном проценте случа-

ев пациенты при первичном обращении имеют местно-распространенные и диссеминированные формы заболевания, при которых применение оперативного метода играет сугубо паллиативную роль.

В связи с этим разработка и внедрение новых препаратов, оказывающих эффективное системное воздействие на распространенные опухоли мочеполовой системы, — важное достижение современной науки. В последние годы пристальное внимание исследователей и клиницистов приковано к одному из таких химиопрепаратов — гемцитабину.

Гемцитабин — антиметаболит, являющийся аналогом дезоксицитидина. Изучение фармакодинамики препарата показало, что под воздействием фермента дезоксицитидинкиназы гемцитабин превращается в два активных метаболита — ди- и трифосфат. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют рибонуклеотид-редуктазу, катализирующую образование дезоксирибонуклеотидтрифосфатов, необходимых для синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Трифосфаты конкурируют за включение в цепь ДНК, а также могут встраиваться в рибонуклеиновую кислоту (РНК). Все это вызывает подавление репликации, восстановления ДНК и приводит к гибели опухолевой клетки — апоптозу. Гемцитабин проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в S и G1/S фазах [1, 2].

В фармакокинетических исследованиях показано, что при однократной инфузии препарата в дозе 1000 мг/м² в течение 30 мин пик концентрации гемцитабина в плазме достигается через 3—15 мин. Препарат практически не связывается с белками плазмы крови, в основном метаболизируется в печени, почках, крови до ди- и трифосфатов. 99% гемцитабина выводится с мочой. Период полураспада препарата составляет 17 мин. Метаболиты гемцитабина не кумулируются, накопление препарата в организме возможно при почечной недостаточности [3].

В предклинических испытаниях препарат продемонстрировал широкий терапевтический индекс, в том числе на человеческих моделях рака легкого, молочной железы, толстой кишки. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* выявлен синергизм действия гемцитабина с цисплатином и 5-фторурацилом, а также усиление эффекта лучевой терапии за счет угнетения репарации ДНК трифосфатом гемцитабина [4].

От 20 до 30% больных раком мочевого пузыря (РМП) на момент обращения имеют опухоль, инфильтрирующую мышечный слой органа, а у половины пациентов, страдающих инвазивными новообразованиями, выявляются отдаленные метастазы. В большинстве случаев рекомендуемым методом лечения инфильтративного неметастатического РМП является радикальная цистэктомия. У данной категории пациентов химиотерапия (ХТ) применяется в неоадьювантном режиме в рамках протоколов, изучающих возможности органосохраняющего лечения, а также в качестве адьюванта в группе неблагоприятного прогноза. Единственный современный метод, позволяющий увеличить выживаемость боль-

ных распространенным и метастатическим РМП, — системная ХТ [5].

Существует около 15 препаратов, эффективных при переходном-клеточном раке. Среди них метотрексат, цисплатин, винбластин, ифосфамид и др. Эти препараты эффективны в 23—42% случаев [6].

В 1980-х годах для лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком уротелия были разработаны комбинации на основе цисплатина, такие как CM (цисплатин, метотрексат), CISCA/CAP (цисплатин, циклофосфан, адриамицин) и M-VAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин) [5]. До недавнего времени стандартом 1-й линии цитотоксической терапии при переходном-клеточном уротелиальном раке была комбинация M-VAC, обеспечивающая частоту общих ответов на лечение 38—72% при медиане выживаемости 13 мес [7]. Результаты использования данного режима сложно назвать удовлетворительными: только 3,7% больных, получавших терапию M-VAC, живы без признаков болезни в течение 6 лет. Кроме того, проведение M-VAC сопровождается выраженными проявлениями токсичности, включая миелосупрессию, фебрильную нейтропению, сепсис, мукозиты, нефротоксичность, при летальности, обусловленной токсичностью, достигающей 4% [8]. Таким образом, недавний стандарт ХТ при РМП продемонстрировал низкую эффективность и высокую токсичность, диктующие жесткие критерии отбора больных. В связи с этим крайне важна разработка более эффективных и безопасных препаратов и режимов ХТ.

Клиническое изучение гемцитабина началось в 1994 г. Во время I фазы испытаний препарата отмечена значительная регрессия метастазов в печени у больных РМП. Это позволило включить в исследование 15 пациентов. Объективный ответ зарегистрирован в 27% случаев, при этом у 1 больного отмечена полная ремиссия [9].

В I фазе клинического изучения гемцитабина в качестве дозолимитирующей установлена гематологическая токсичность препарата. Тромбоцитопения, обусловленная гемцитабином, оказалась более выраженной, чем гранулоцитопения. Оптимальным считается режим 1000—1250 мг/м² 1 раз в неделю при введении в 1, 8, 15-й или в 1-й и 8-й дни. При использовании дозы 1250 мг/м² 1 раз в неделю нейтропения III и IV степени отмечена у 23 и 6% больных соответственно, обратимое повышение трансаминаз III и IV степени — у 6 и 2%, кожная сыпь — у 26% больных [9].

После получения обнадеживающих результатов исследования I фазы были проведены 4 исследования II фазы, посвященные монотерапии гемцитабином при РМП. Частота объективных ответов колебалась от 23 до 28% [10—13]. Клинический эффект отмечен при различных проявлениях болезни: метастазах

в лимфоузлы, печень, легкие и кости. Токсичность была умеренной и преходящей, причем фебрильная нейтропения развилась лишь у 2 из 120 больных, вошедших в исследования II фазы [10–13]. Удовлетворительная переносимость и высокая противоопухолевая активность гемцитабина у ранее не получавших ХТ больных способствовали проведению дальнейших исследований этого препарата при РМП.

Синергизм действия гемцитабина и цисплатина обусловлен тем, что гемцитабин подавляет репликацию и восстановление ДНК после повреждения цисплатином. Это послужило теоретическим обоснованием нескольких исследований, направленных на изучение комбинации этих препаратов [14–16]. В данных работах отмечена высокая долговременная эффективность режима гемцитабин—цисплатин (GC) при РМП. Общая частота эффектов составила 42–66% при частоте полных ремиссий 15–31%. Медиана выживаемости 9–13,5 мес. Полученные результаты сравнимы с таковыми при использовании других цисплатинсодержащих режимов. Режим GC продемонстрировал умеренную токсичность. Проявления гематологической токсичности: анемия (27–32%); нейтропения (22–38%), в том числе фебрильная (6–10%); тромбоцитопения (29–36%). Основным видом негематологической токсичности являлись тошнота и рвота (13–29%). Летальность от токсичности во всех исследованиях равна 0% [14–16].

Следующий этап исследований — сравнение 2-компонентной комбинации гемцитабин—цисплатин с 4-компонентным режимом M-VAC в крупнейшем рандомизированном испытании III фазы, включившем 405 больных из 99 центров 19 стран. Пациенты, страдающие РМП IV стадии, не получавшие предшествующей терапии, были рандомизированы в группу, получавшую гемцитабин в дозе 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни и цисплатин — 70 мг/м² на 2-й день ($n=203$), или в контрольную группу, в которой проводили стандартный режим M-VAC, назначаемый каждые 28 дней, максимально до 6 курсов ($n=202$).

Частота общих эффектов в основной и контрольной группах достоверно не различалась (50 и 46% соответственно, $p=0,51$); полная ремиссия достигнута у равного числа пациентов в обеих когортах (12%). Также не отмечено разницы времени до прогрессирования у больных, получавших GC и M-VAC: 7,4 (6,6–8,1) и 7,4 (6,7–9,1) мес соответственно ($p=0,66$). Шести-, 12- и 18-месячная выживаемость в группах составила 82, 58, 37% и 81, 63, 38% соответственно (разница недостоверна, $p=0,75$).

Наиболее значимыми видами токсичности являлись миелотоксичность, сепсис на фоне фебрильной нейтропении и мукозит. У больных, получавших GC, чаще наблюдалось развитие анемии III–IV степени, чем при использовании режима M-VAC (26

и 17% соответственно), однако частота трансфузий эритроцитов в группах была одинаковой. Также при проведении GC был выше риск развития тромбоцитопении III–IV степени (56 и 21% соответственно), при этом частота кровотечений и трансфузий тромбоцитов в группах совпадала. В группе с режимом M-VAC чаще, чем у пациентов, получавших ХТ по схеме GC, регистрировались нейтропения III–IV степени (71 и 82% соответственно), в том числе фебрильная нейтропения (22 и 5% соответственно) и нейтропенический сепсис (12 и 1%), а также тяжелые мукозиты (22 и 1% соответственно). Таким образом, режим GC продемонстрировал большую безопасность, чем M-VAC, при равной эффективности схем. На основании полученных данных 2-компонентный режим GC одобрен как новый стандарт в лечении местнораспространенного и метастатического РМП [17].

РМП поражает преимущественно пациентов пожилого и старческого возраста, как правило, имеющих интеркуррентные заболевания и сниженную почечную функцию. В связи с этим в значительном проценте случаев невозможно проведение полных режимов и использование цисплатинсодержащих схем ХТ. Следовательно, необходима разработка менее токсичных методов системного воздействия. С другой стороны, при удовлетворительном соматическом статусе возможно использование более агрессивных, высокоактивных режимов. На поиск подобных схем ХТ, включающих гемцитабин, направлено несколько клинических исследований II фазы.

Пристальное внимание привлек к себе триплет, состоящий из гемцитабина, паклитаксела и цисплатина. В I фазе клинических испытаний, включившей 15 больных, были отработаны рекомендуемые дозы препаратов (паклитаксел — 80 мг/м² в 1-й и 8-й дни, цисплатин — 70 мг/м² в 1-й день, гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни). Во II фазе исследований ХТ в данном режиме с рекомендованными дозами получали 49 пациентов. Режим продемонстрировал высокую эффективность. Частота объективных ответов достигла 87,6% (полные ремиссии — 27,6%, частичные — 50%). При медиане наблюдения 12 мес медиана выживаемости в группе пациентов, включенных во II фазу клинического исследования, не достигнута. Медиана выживаемости 15 больных, вошедших в исследование I фазы, равна 24 мес. Нейтропения и тромбоцитопения III–IV степени зарегистрированы в 55 и 22% наблюдений соответственно. Фебрильная нейтропения зафиксирована у 11 больных (1 пациент умер от нейтропенического сепсиса). Негематологическая токсичность в основном проявлялась астенией (II степени — 18 больных, III степени — 4) [18]. Таким образом, триплетный режим с включением гемцитабина, паклитаксела и цисплатина является высокоактивным и низкотоксичным при РМП.

Для снижения нефротоксичности триплета и расширения показаний к его применению было проведено аналогичное клиническое исследование II фазы, в котором цисплатин был заменен на карбоплатин. В протокол включены 49 больных распространенным РМП, не получавших ранее ХТ. Лечение проводилось по схеме: паклитаксел в дозе 200 мг/м² в 1-й день, карбоплатин — АUC 5 в 1-й день, гемцитабин — 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни. Эффект терапии оценен у 47 пациентов. Общий ответ на лечение составил 65%, медиана выживаемости — 14,7 мес, 1-летняя выживаемость — 59%. Основным видом токсичности являлась гематологическая (нейтропения III—IV степени — 36/49 больных, в том числе фебрильная — 1,4%, тромбоцитопения III—IV степени — 21/49, анемия III—IV степени — 12/49 пациентов). Периферическая нейропатия III степени зарегистрирована у 4, диарея — у 2 пациентов. Летальности вследствие токсичности не отмечено [19]. Следовательно, данная схема ХТ может быть рекомендована больным местно-распространенным и диссеминированным РМП со сниженной функцией почек.

В исследованиях II фазы изучалась комбинация гемцитабина с карбоплатином. Замена цисплатина на карбоплатин приводит к снижению нефротоксичности режима и позволяет применять его у больных с почечной недостаточностью, которая достаточно часто встречается среди пациентов, страдающих РМП. Эффективность схемы составила 38—53%, токсичность режима была умеренной [20, 21].

Комбинация гемцитабина с паклитакселом также рассматривалась в исследованиях II фазы. При этом была зарегистрирована удовлетворительная эффективность, колебавшаяся от 54 до 63% при умеренной токсичности [22, 23]. Медиана выживаемости достигнута только в одной работе и равна 14,4 мес [22].

В двух исследованиях II фазы продемонстрирована удовлетворительная (40%) эффективность режима, включающего гемцитабин и винорельбин [24, 25].

Обнадешивающие результаты получены в работе, посвященной использованию гемцитабина в сочетании с эпирубицином у больных диссеминированным РМП. Объективный ответ на лечение отмечен в 46% случаев. Явления токсичности были незначительными и поддавались лечебной коррекции [26].

В целях повышения эффективности лечения и увеличения продолжительности жизни больных, имеющих удовлетворительный соматический статус и клиренс креатинина более 60 мл/мин, планируется продолжение исследований триплета гемцитабин—паклитаксел—цисплатин, а также сравнение его со схемой или GC в протоколе EORTC 30987. Для улучшения паллиативного эффекта у пациентов с низким соматическим статусом и скомпрометированной почечной функцией планируется проведе-

ние исследований режима гемцитабин—карбоплатин, а также сравнение его со схемой, основанной на карбоплатине, метотрексате и винбластине, в рамках протокола EORTC 30986. При получении статистически достоверных различий между группами в данных протоколах возможна разработка новых стандартов лечения больных местно-распространенным и диссеминированным РМП в зависимости от наличия факторов прогноза.

Интересное исследование, посвященное применению гемцитабина при РМП T1N0M0 стадии, проведено G. Dalbagni [27]. Автор использовал внутривенную терапию гемцитабином у 18 больных поверхностным РМП, резистентным к иммунотерапии вакциной БЦЖ. Полная регрессия отмечена в 7 из 18 наблюдений. Для подтверждения полученных результатов необходимо проведение дальнейших исследований.

Таким образом, гемцитабин — эффективный препарат для лечения диссеминированного и местно-распространенного переходного-клеточного РМП. Режим гемцитабин и цисплатин (GC) является стандартом лечения данной категории больных, он в равной степени эффективен, но менее токсичен, чем принятый ранее стандарт M-VAC. Комбинации гемцитабина с другими противоопухолевыми препаратами эффективны и могут использоваться в качестве альтернативы у «неподходящих» больных с почечной недостаточностью и плохим соматическим статусом, а также как 2-я линия терапии у пациентов, резистентных к цисплатинсодержащим режимам.

В 2008 г. на отечественном рынке появился препарат Цитогем® фирмы «Доктор Редди's Лабораторис Лтд.», основное действующее вещество которого — гемцитабина гидрохлорид. Лекарственная форма Цитогема® — лиофилизат для приготовления растворов, эквивалентный 200 или 1000 мг гемцитабина.

В 2007 г. в России завершено проспективное открытое несравнительное нерандомизированное исследование, направленное на оценку эффективности и безопасности комбинации Цитогем® и цисплатин в качестве ХТ 1-й линии у больных местно-распространенным и диссеминированным переходного-клеточным РМП. В исследование включены 25 пациентов, наблюдавшихся в 4 лечебных центрах в период с 2005 по 2007 г. Медиана возраста — 66,5 года. Мужчин — 19 (76%), женщин — 6 (24%). Неоперабельный местно-распространенный переходного-клеточный РМП T4b и/или N+ диагностирован у 12 (48%) больных, рецидив заболевания после цистэктомии — у 13 (52%) пациентов: метастазы в лимфоузлы — 11 (44%), в печень — 2 (8%). У всех больных диагноз верифицирован морфологически. Во всех случаях до начала лечения подтверждена адекватная функция печени, почек и костного мозга. Все пациенты получали ХТ в режиме Цитогем® — 1000 мг/м²

в 1, 8, 15-й дни, цисплатин — 70 мг/м² на 2-й день. Интервал между курсами составил 28 дней. Среднее число курсов ХТ — 4,75.

Полный ответ зарегистрирован у 2 (8,4%) пациентов, частичный — у 11 (45,8%), стабилизация — у 8 (33,3%), прогрессирование — у 1 (4,2%) больного. Частота общего ответа на лечение составила 54,2%.

Основной вид токсичности — гематологическая. Анемия зарегистрирована у 28,0%, нейтропения — у 64,0%, тромбоцитопения — у 56,0% больных. Кровотечений, инфекционных осложнений не отмечено. Гемотрансфузии не проводились. Основными проявлениями негематологической токсичности являлись тошнота и рвота (84%), преимущест-

венно I—II степени (48%), а также алоpecia (44%). Все нежелательные явления, зарегистрированные при проведении ХТ, оценены и классифицированы как побочные реакции, возможность которых описана в инструкции по медицинскому применению Цитогем®, и носили обратимый характер.

Таким образом, Цитогем® — эффективное и безопасное лекарственное средство, основным действующим веществом которого является гемцитабин. Цитогем® в составе комбинации GC обеспечивает доказанную эффективность при умеренной токсичности у больных распространенным переходноклеточным РМП и может быть рекомендован к применению в онкоурологической практике.

Литература

1. Huang P., Chubb S., Hertel L.W. et al. Action of 2',2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991;51(22):6110—7.
2. Ruiz van Haperen V.W., Veerman G., Vermorken J.B., Peters G.J. 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) incorporation into RNA and DNA of tumor cell lines. *Biochem Pharmacol* 1993;46(4):762—6.
3. Guchelaar H.J., Richel D.J., van Knapen A. Clinical, toxicological and pharmacological aspects of Gemcitabine. *Cancer Treat Rev* 1996;22(1):15—31.
4. Storniolo A.M., Allerheiligen S.R., Pearce H.L. Preclinical, pharmacologic, and phase I studies of gemcitabine. *Semin Oncol* 1997;24(2 Suppl 7):2—7.
5. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001.
6. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник, вып. 9. Под ред. Г.Л. Вышковского. М.: РЛС — 2000, 2002.
7. Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64:2448—58.
8. Saxman S., Propert K., Einhorn L. 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 cancer. A cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2564—9.
9. Pollera C.F., Ceribelli A., Crecco M. et al. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from phase I study. *Ann Oncol* 1994;5:182—4.
10. DeLena M., Gridelli C., Lorusso V. et al. Gemcitabine activity (objective responses and symptom improvement) in resistant stage IV bladder cancer (abstr). *Proc ASCO* 1996;15:246.
11. Stadler W.M., Kuzel T.M., Roth B. et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3394—8.
12. Moore M.J., Tannock I.F., Ernst D.S. et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3441—5.
13. Lorusso V., Pollera C.F., 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 Cooperative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998;34(8):1208—12.
14. Kaufman D., Stadler W., Carducci M. et al. Gemcitabine (GEM) plus cisplatin (CDDP) in metastatic transitional cell carcinoma (TCQ: final results of a phase II study. *Proc ASCO* 1998;17:320a. Abstr 1235.
15. Mancarella S., Lorusso V., Manzione L. et al. Gemcitabine/ cisplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract (TCQ: a phase II multicenter trial. *Eur J Cancer* 1999;35(Suppl 4):347. Abstr 1405.
16. Moore J.M., Winquist E.W., 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. *Clin Oncol* 1999;17:2876—81.
17. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus MVAC in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;17:3068—77.
18. Bellmunt J., Guillem V., Paz-Ares L. et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3247.
19. Hussain M., Vaishampayan U., Du W. et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2527.
20. Ramirez A., Maroto P., Gallego H. et al. Carboplatin (CBDCA) - gemcitabine (GEM) as first-line therapy for advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary tract. Feasibility in patients with moderate to severe renal failure. Single center experience. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting: May 18—21, 2002; Orlando, Florida. Abstr 795.
21. Carles J., Nogue M., Domenech M. et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000;59(1):24—7.
22. Meluch A.A., Greco F.A., Burris H.A. III et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001;19:3018.
23. Sternberg C.N., Calabro 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;92:2993.
24. Bruni G.C., Posca T., Celiento G. Gemcitabine and Navelbine in elderly patients with bladder cancer: a pilot study. *Ann Oncol* 1998;9(Suppl 4):64.
25. Caristi N., Maisano R., Spadaro P. et al. Gemcitabine and vinorelbine in combination in patients older than 70 years or unresponsive to a cisplatin chemotherapy in advanced bladder cancer. *Proc ASCO* 2000;19:362a. Abstr 1429.
26. Neri B., Cini G., Doni L. et al. Weekly gemcitabine plus Epirubicin as effective chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II study. *Br J Cancer* 2002;87(5):497—501.
27. Dalbagni G., Russo P., Bochner B. et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille calmette-guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2729—34.