



# Metastatik Mesane Kanseri Tedavisinde Hedefe Yönelik Tedaviler: Günümüzde Bir Tedavi Seçeneği Olarak Yerini Aldı mı?

## Targeted Therapies in Metastatic Bladder Cancer: Has It Been Approved as a Treatment Option Nowadays?

Dr. Nil Molinas Mandel

Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesi ve Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Metastatik mesane kanserinin primer tedavisi sisplatin bazı kemoterapidir. Ancak, kemoterapiye duyarlı olmasına rağmen ortalama yaşam süresi 15 aydır ve organ metastatzi varsa yaşam beklentisi daha da kısadır. Bu hastalar için, 5 yıllık yaşama şansı %5-20 kadardır. Yapılan çalışmalarda, invazif mesane kanserinde yoğun ve farklı mutasyonların varlığı gösterilmiştir. Kemoterapinin yetersiz kaldığı bu hasta grubunda, diğer kanserlerde olduğu gibi, tedavi için hedef olabilecek mutasyonlar araştırılmaktadır. Henüz metastatik mesane kanseri için onaylanmış bir tedavi şekli olmamakla beraber, tedavi seçenekleri arasında hedefli tedavilerin merkezi bir yer edindiğini görmekteyiz. The Cancer Genome Atlas (TCGA) projesinin mutasyon analizleri sonuçlarına ve kopya sayısı verilerine göre, metastatik mesane kanserlerinde 3 ana yolda bozukluk vardır; hücre siklusu regülasyonu, RTK/RAS/PIK3 ve kromatin abnormaliteleri. Hücre siklusu regülatörleri, mTOR inhibitörleri ve EGFR inhibitörleri ile mesane kanseri tedavisinde yapılmakta olan çalışmalar, ileri için umut taşımaktadır. Metastatik mesane kanserlerinin tedavisi için özgün yaklaşımlara gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Metastatik mesane kanseri, The Cancer Genome Atlas (TCGA), EGFR inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri, hedefli tedaviler, CDK 4/6 inhibitörleri, mTOR inhibitörleri

### Summary

The primary treatment of metastatic bladder cancer is cisplatin-based chemotherapy. However, even though it is considered sensitive to chemotherapy the average survival is 15 months and even less if there is an organ metastasis. For these patients 5-year survival rate is 5-20%. Several studies have shown different mutations in muscle invasive bladder cancer. These mutations are being studied as a targeted therapy option for cases where chemotherapy is not sufficient. Although there isn't a specifically approved treatment model for metastatic bladder cancer, targeted therapy is becoming a significant choice. According to the mutation analysis of The Cancer Genome Atlas (TCGA) project, there are three major pathway abnormalities in metastatic bladder cancer: Regulation of cell cycle, RTK/RAS/PIK3 and chromatin abnormalities. The studies about the treatment of bladder cancers with cell cycle regulators, mTOR inhibitors, and EGFR inhibitors will be highly important in the future. Novel approaches are needed for patients with bladder cancer.

**Key Words:** Metastatic bladder cancer, The Cancer Genome Atlas (TCGA), EGFR inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, targeted therapies, CDK 4/6 inhibitors, mTOR inhibitors

### Giriş

Mesane kanserlerinin %90 kadarı, ürotelyal değişici epitelden kaynaklanır. Tanı anında olguların üçte ikisi yüzel (noninvazif) mesane kanseri şeklindedir ve üçte birine de kasa invaziv mesane kanseri tanısı konulmaktadır. Başlangıçta yüksek gradlı noninvazif mesane tanısı konan hastaların %15-30 kadarı da takipler sırasında invazif mesane kanserine dönüşebilmektedir (1,2). Yüzeysel mesane kanserleri için lokal tedaviler, intravesikal kemoimmünoterapi uygulamaları önerilir. Kasa invazif mesane kanseri ise, agresif lokal tedavilere rağmen, sıklıkla metastazlara yol açar. Metastatik mesane kanseri, kemoterapiye orta derecede duyarlıdır ve oldukça kötü bir prognoza sahiptir. Ölçülebilir metastatik hastalığı bulunan hastalar için, 2 yıllık

yaşam beklentisi %20'yi geçmez ve birinci basamak tedaviden sonra progrese olanlar için ortalama yaşam süresi 12 ay kadardır.

### Mesane Kanserlerinde Genel Tedavi Prensipleri

Nonmetastatik lokal ileri (kasa invazif) mesane kanserinin standart tedavisi radikal sistektomi ve genişletilmiş lenf disseksiyonudur (3,4). Bunun yanısıra, cerrahiden önce 3 seans neoadjuvan platin bazı kemoterapi ve ardından cerrahi uygulanması, birinci dereceden kanıtı dayalı bir yaklaşımdır. Radikal sistektomiyi kabul etmeyen ve şartları uygun olan hastalar için, mesane koruyucu yaklaşımlar da denenebilir. Organ koruyucu yaklaşım olarak, eş zamanlı kemoradyoterapi (radyoterapi ile birlikte sisplatin uygulanması) bir seçenek olarak sunulabilmektedir. Evre 3 mesane kanserlerinde metastaz oluşturma ve nüks

etme oranı, yalnız cerrahi ile %40-50'ye ulaşmaktadır. Bu nedenle perioperatif tedavi seçenekleri araştırılmıştır (3,4,5,6). Nonmetastatik invazif mesane kanserlerinde, tek başına sistektomi ile, neoadjuvan kemoterapi uygulandıktan sonra cerrahiye kıyaslayan randomize bir çalışmada, 5 yıllık sağkalım oranları, yalnız cerrahi uygulanan hastalar için %43 iken, 3 tur sisplatin, metotreksat, vinblastin ve adriamisin (M-VAC) ile neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi yapılanlarda %57 bulunmuştur (4). Tek başına cerrahi ile ortalama yaşam süresi 46 ay iken sistemik kemoterapi sonrası cerrahi uygulananlarda 77 ay bulunmuştur ( $p=0,06$  log-rank test ile). Bundan sonraki çalışmalarda, M-VAC yerine sisplatin ve gemisitabin kombinasyonunun da bu hastalığın neoadjuvan tedavisinde etkin bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir (5,6). Adjuvan tedavinin yeri ise çelişkilidir (7). Metastatik mesane kanserinde uzun zaman M-VAC ile tedavi uygulanmıştır. Ancak, toksisitesi fazla olan bu tedavinin yerini, benzer sonuçları olan ve daha rahat tolere edilen sisplatin-gemisitabin kombinasyonu almıştır (8). Metastatik mesane kanseri, şifa şansı olmayan bir kanser türüdür ve birinci basamak sisplatin ile tedaviye yanıt vermeyen hastalarda prognoz çok kötüdür. Günümüzde, eldeki tedavilerle 5 yıllık yaşam oranı %5-20 arasında değişmektedir. Bu oranlar, yalnız lenf bezi metastazı olanlarda %20,9, viseral metastazlı hastalarda ise %6,8 kadardır (9). Başlangıçta kemoterapiden yarar görülmesine rağmen, hastalık progresyonu olmaktadır; ortalama yaşam süresi 15 ay kadardır (8,9,10).

Kötü prognoza sahip olan metastatik mesane kanserlerinin tedavisinde, yeni yaklaşımlara ve hedefli tedavilerin geliştirilmesine çalışılmaktadır. Kanserin oluşmasında ve doğal seyri belirlemede, tanımlanmış birçok sürücü mutasyonların varlığı gösterilmiştir. Bu mutant genler, kanserlerin farklı şekilde tanımlanmasına yol açmakta olup, kanserlerin tedavisini de belirgin şekilde değiştirmektedir. Selektif inhibitörlerle, mutant genler baskılanmakta ve birçok kanser türünün tedavisinde başarı oranını ve sağkalımı arttırmaktadır. Bunların örnekleri arasında, B-RAF mutant melanomların tedavisinde vemurafenib ve dabrafenib, EML4-ALK rearanjmanı saptanan akciğer adenokanserlerinde krizotinib, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutasyonlu akciğer kanserlerinde erlotinib, gefitinib, afatinib, HER2 gen ekspresyonu artmış meme kanserlerinde trastuzumab gibi birçok tedavi şekli günlük pratiğimize girmiş bulunmaktadır (11,12,13,14). Spesik moleküler yolakları hedefleyen tedavilerle ilgili çalışmalar, kasa invazif mesane kanserlerinde de yapılmaktadır. Bunlar angiogenezi, EGFR ve HER-2 onkogenini hedefleyen farklı çalışmalar olarak ortaya çıkmaya başladı. Bu çalışmalar, başlangıçta mutasyonları araştırmaya ve prognozu belirlemeye yönelik çalışmalar olarak karşımıza çıktı. Günümüzde ise, uygun hedefler üzerinden ilerleyerek tedavi seçenekleri araştırılmaktadır (15,16,17,18,19).

### Tedavi Planlamasında Biyomarker Önemli midir?

Invazif ürotelyal kanserlerin klinik seyri belirleyen faktörler arasında, yalnız hastalığın evresi, cerrahinin şekli ve perioperatif olarak uygulanan kemoterapiler değil, aynı zamanda mesane kanserini tetikleyen biyomarkerler de vardır. Bu moleküler belirteçler arasında tümör supresor proteinlerden p53, retinoblastoma (pRb), bunlardan kaynaklanan diğer efektör moleküller sayılabilir (15). Bazı çalışmalarda, p53 mutasyonunun rekürrens riskini %30'a kadar arttırdığı bildirilmiştir. Bazı

çalışmalarda ise, p53 inaktivasyonunun, DNA hasarı yaparak etki gösteren sispatine duyarlılığı arttırdığı vurgulanmıştır (16). Daha yakın zamanlarda bu konu tekrar araştırılmış ve p53 ile T1/T2 N0 hastalarda, adjuvan tedaviyi belirlemede ve yönlendirmede kullanılabilirliği (prognostik ve prediktif değeri) sorgulanmıştır. Normalde bu grupta yer alan (T1/T2 N0) hastalara rutinde adjuvan tedavi önerilmemekle beraber, nüks riskinin %20 olduğu bilinmektedir. Tedaviden yararlanacak alt grubu öngörmek amacıyla, ilk defa yapılmış olan bu randomize çalışmada, ne yazık ki p53'ün prognostik ve prediktif önem taşımadığı anlaşıldı (17).

Sisplatin, DNA hasarı yapan bir ilaçtır; sisplatin duyarlılığını öngörebilmek üzere yapılan bir çok çalışmada da (18,19), DNA tamir geni olan Excision Repair Cross-Complementation Group 1 enziminin (ERCC1) ekspresyonuna bakılmıştır. Başlangıçta, 57 kişilik sisplatin tedavisine alan hasta grubunda yapılan araştırmada, ERCC1 ekspresyonu düşük olanlarda, medyan 19 aylık takipte sağkalımın arttığı bildirilmiştir (15,4 aya 25,4 ay). Bu arada, tümör yanıt oranları arasında fark saptanamadığı dikkati çekmiştir. Yüksek riskli hastalarda, ERCC1'in adjuvant tedaviden yararlanacak alt grubu belirlemek için kullanılabileceği düşünülerek retrospektif değerlendirmelere başvurulmuştur. Ancak retrospektif olarak parafin bloklar üzerinden yapılan bu çalışmada ve daha sonra yayınlanan metaanalizde, ERCC1'in, sisplatin tedavisinden yararlanmada katkısı bulunmadığı, sisplatin tedavisini yönlendirecek prediktif bir faktör olmadığı kabul edilmiştir. Araştırmacılar, ERCC1 ile ilgili prospektif, randomize çalışmaların gerektiğini vurgulamışlardır (20).

### Metastatik Mesane Kanserinde Hedefli Tedaviler

Günümüzde moleküler gelişmelerin ışığı altında, yüksek dereceli ürotelyal kanserlerde, birçok genetik ve epigenetik değişiklikler saptanmış ve bunların %60'a yakınında eldeki ilaçlarla klinik çalışmaların yapıldığı veya devam etmekte olan klinik çalışmalara alındığı açıklanmıştır (21).

The Cancer Genome Atlas (TCGA) projesi ile 131 invazif mesane kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada, metastatik mesane kanserinin genomik yapısı hakkında çok önemli bulgular ortaya konmuştur. Araştırmacılar, mesane kanserinde 32 adet mutasyona uğramış gen varlığı bildirdiler (22). Bunlar arasında DNA kopya sayısı, somatik mutasyonlar, mesengerRNA (mRNA) ve mikroRNA (miRNA) ekspresyonları, protein ve fosforile protein ekspresyonları, DNA metilasyonu, transkript bağlanma varyasyonları, gen füzyonları, viral entegrasyonlar, yolak bozuklukları dahil edilerek, ürotelyal kanserlerdeki klinik uyumluluğa ve moleküler özelliklerle histopatolojik karakterizasyona bakılmıştır. Mesane kanserlerinin diğer solid tümörlerden çok daha yoğun şekilde mutasyonlara sahip olduğu ve agresif seyretmesinin buna bağlanabileceği bildirilmiştir.

TCGA ile kasa invaziv mesane kanserlerinde 4 farklı tümör grubu tanımlandı ve bunlardan %25'inin Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) bozuklukları taşıyan, papiller predominant gösteren fenotipe uyduğu anlaşıldı. Bu verilerin mesane kanserinin hedefli tedavisinde araştırmacıları yoğun bir şekilde yönlendireceği düşünülmektedir. Bu amaçla, ilk seçim tedaviden yarar görmeyen hastalar için 3 kollu bir araştırmanın planlandığı bilinmektedir; FGFR3, PIK3CA/AKT/mTOR yolağını ve Rb (retinoblastoma) inaktivasyonunu hedefleyecek ilaçlar bu üç kolu oluşturacaktır (23).

TCGA analizlerinde, ürotelyal kanserlerde sık saptanan mutasyonlardan 16 tanesinin daha önce tanımlanmamış olduğu görüldü. Bu analiz verilerine göre, mesane kanserinin, akciğer kanseri türleri ve melanomda olduğu gibi, mutasyon oranı en yüksek kanserlerden biri olduğu açıklandı. Araştırmacılar, hücre siklusu regülasyonunda, kinaz ileti yollarında ve daha önce bildirilmiş 9 tane daha farklı genin, diğer kanserlerden farklı olarak mutasyona uğradığını açıkladılar. Tüm genom ve RNA sekanslarına bakıldığında, iç-iskeletinde FGFR3-TACC3 füzyon aktivasyonu ve HPV-16 dahil, bazı viral etkileşmelerin de gen inaktivasyonu ile ilgili olduğunu doğruladı. Bu çalışmada, tümörlerin %69'unda potansiyel tedavi için hedefler tanımlandı. Bunların %42'si fosfatidilinozitol-3-OH kinaz/mTOR yolağı hedefli, %45'i ERBB2 de dahil olmak üzere (reseptör tirozin kinaz) RTK/MAPK yolağı hedefliydi.

Ürotelyal kanserlerde, kromatini düzenleyen kinaz mutasyonlarına, diğer farklı kanser türlerinden daha sık rastlandı. Buna bakarak, bundan sonraki çalışmalarda kromatin abnormalitelerini hedefleyen projeler planlanabilecektir. Yapılan diğer analizlerde PI(3)K/AKT/mTOR yolağında %42 oranında (ki, bunların %17'sinde PIK(3)CA nokta mutasyonu vardı) mutasyon saptandı ve muhtemelen bu tümör grubunun PI(3)K inhibitörleri ile tedaviden yarar göreceği düşünülmektedir. TSC1 or TSC2 mutasyon ve delesyonuna %9 oranında rastlanmış olup mTOR inhibitörleri ile tedaviden yararlanabilecektir.

AKT3 fazla ekspresyonuna %10 oranında rastlandı; AKT inhibitörlerine yanıt verebilir, Ayrıca saptanmış olan %44 oranındaki RTK/RAS yolağındaki mutasyonlar, çeşitli tedavi olanakları sağlayabilir. Yüzde 17 FGFR3 aktivasyonu FGFR inhibitörleri veya monoklonal antikolarla tedavi şansı yaratabilir; %9 EGFR amplifikasyonu da EGFR inhibitörleri ile tedaviden yararlanılabileceğini ifade eder.

Tümörlerin %93'ünde hücre siklusunda bozuklukların varlığı (22) ve en sık da %47 oranında CDKN2A (Cyclin Dependent Kinase) delesyonlarına rastlanmış olması, p16 ve p14 tümör supresör genlerinin kodlanmasında bozukluğa açmaktadır. Bunların fonksiyonu CDK4/6 (cyclin Dependent Kinase 4/6) kompleksini inhibe etmektedir. Baskılanmamış CDK4/6 kompleksi, retinoblastoma proteinini ve gen ürünü olan RB1'i fosforile ederek inaktif hale getirir. RB1 bir tümör supresör genidir ve baskılandığında, hücrenin G1'den S fazına geçişi hızlanır. Bu nedenle, CDKN2A delesyonu taşıyan tümörlerin, CDK 4/6 inhibitörlerinden yararlanması beklenmektedir. Klinik geliştirme aşamasında olan 3 CKDK 4/6 inhibitörü ilaç vardır; PD-0332991 (palbociclib), LEE001, LY2835219 (24). CDK4/6 inhibitörü olan ilaçlardan palbociclib (PD-002991) yakın tarihte postmenopoz hormone duyarlı meme kanserinin tedavisi için FDA (Food, Drug and Administration) onayı almıştır.

## Diğer Hedefli Tedaviler

Farklı faz 2 çalışmalarda bevasizumab, sunitib, pazopanib, sorafenib, aflibersept gibi angiogenez inhibitörleri, everplimus gibi mTOR inhibitörleri, bir EGFR inhibitörü olan setuksimab, erlotinib, gefitinib ve HER2 inhibitörleri olan trastuzumab ve lapatinib ile çalışmalar vardır (25). Faz 2 bir çalışmada EGFR olan erlotinib, radikal sistektomisi planlanan 20 hastaya neoadjuvan tedavi olarak, 150 mg/gün dozunda 4 hafta süreyle verilmiş ve 5 hastada tam yanıt alınmıştır (pT0). Yüzde 35 hastada evre gerilemesi olmuş (7 hasta) ve %75 hastada organa sınırlı

hastalık kaldığı izlenmiş. 24,8 aylık takipte 20 hastadan 10 tanesinin sağ kaldığı ve hastaliksız yaşadığı bildirilmiştir (26). EGFR statusuna bakılmadan yapılan bu çalışmaya dayanarak, radikal sistektomi planlanan hastalara neoadjuvan erlotinib kullanılabileceği önerilebilir (27). Ancak gefitinib ile ve ERBB2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalar, genellikle kemoterapiden sonra denenmiş ve beklenen iyi sonuçlar alınamamıştır. Bunu, kemoterapinin EGFR'yi ve ERBB2 ekspresyonunu baskılamasıyla açıklamak mümkündür. Mooso ve ark., EGFR inhibitörlerinden yararlanacak alt grubun, EGFR ve ERBB2 fazla eksprese etmesi ve daha önce kemoterapi almamış olması gerekcek şekilde yorumda bulunmuşlardır.

Bevasizumab ve trastuzumab ile metastatik mesane kanserlerinde ümit verici sonuçlar elde edilmiş olsa da, diğer hedefli tedavilerle yeterli sonuç alınamamıştır.

Anjiyogenezin malign tümörlerde hücre proliferasyonunda, migrasyonda ve metastaz oluşmasındaki kritik rolü bilinmektedir. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) anjiyogenez düzenleyen anahtar bir rol oynar. Bevasizumab, VEGF inhibitörü olan bir monoklonal antikordur. Bevasizumabın mesane kanseri tedavisindeki rolünü araştırmak için düzenlenen 43 hastalık faz 2 çalışmada, sisplatin ve gemcitabin kemoterapisine 3 haftada bir bevasizumab eklenmiştir. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterlerine göre, bu tedavi ile cevap oranı %72 bulunmuştur; tam yanıt %19, kısmi yanıt %53. Stabil hastalık %9, progresif hastalık %14 olarak bildirilmiştir. 27,2 aylık medyan izlemde (3,5-40,9 ay) medyan progresyonsuz sağkalım (mPFS) 8,2 ay, genel sağkalım (OS) 19,1 ay olarak sunulmuştur. Çalışmanın hedefi olan PFS'de %50 artış hedefine ulaşamamıştır. Bu çalışmada bevasizumab bağlı olarak, %21 oranında derin ven trombozu ve pulmoner emboli, %7 kanama, %5 hipertansiyon ve %2 proteinüri gibi grad 3-5 nonhematolojik yan etkiler ortaya çıkmıştır (28).

Bevasizumabın genel sağkalımdaki ümit verici sonuçlara bakarak, yeni bir faz 3 çalışmaya başlanmıştır. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90601 faz 3 randomize çalışması, sisplatin/gemcitabin tedavisi ile sisplatin/gemcitabin ve bevasizumab tedavisini kıyaslamaktadır. Daha önce tedavi almamış, kreatinin klirensi >50 ml/dk olan ve performans skoru iyi metastatic mesane kanseri hastaları çalışmaya alınmıştır. Sonuçları beklenmektedir.

## Sonuç

Son 10 yılda, çeşitli solid tümörlerin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış hedefe yönelik ilaçların sayısı belirgin bir artış görmekteyiz. Kanser tedavisinde dramatic düzelmeye ve başarılı sonuçlar ortaya çıktı. Spesifik yolları kullanarak geliştirilen hedefe yönelik tedavilerin, mesane kanserinde de çığır açacağı beklenmektedir. EGFR, FGFR3, ERBB2, ERBB3, PIK3CA, AKT3, TSC1 alterasyonu bulunan tümörlerin RTK/RAS/PI3K yolağı inhibitörlerinden, CDKN2A delesyonu saptananların CDK 4/6 inhibitörlerinden yararlanacak alt gruplar olduğu düşünülmektedir. ERCCR2'de inaktive edici mutasyonlar saptananların ise sisplatin gibi, DNA hasarı yapan ilaçlardan yararlanması beklenmektedir. Yıllardan beri farklı tümör gruplarında yapılan çalışmalarda alınan başarılı sonuçların, uygun hedefi bulunan metastatik mesane kanserlerinde de yakın zamanda sonuç vermesi ve yeni ilaçların onaylanarak kullanıma girmesi hedeflenmektedir (23,24). Hücre siklus düzenleyici

ilaçlar, mTOR inhibitörleri, kromatin regülatörleri, anti VEGF ilaçlar ve EGFR inhibitörleri umut verici ilaçlar listesindedir.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

## Kaynaklar

- Carradori S, Cristini C, Secci D, et al. Current and emerging strategies in bladder cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2012;12:589-603.
- Stein JP, 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;19:666-675.
- Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:45-57.
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Eng J Med* 2003;349:859-866.
- Dash A, Pettus JA 4th, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer* 2008;113:2471-2477.
- Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, et al. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2013;189:1682-1686.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD006018.
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-3077.
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, 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;23:4602-4608.
- Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al; ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
- Chapman B, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Eng J Med* 2011;364:2507-2516.
- Robert C, Boguslawa Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-39.
- Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Eng J Med* 2013;368:2385-2394.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-182.
- Goebell PJ, Groshen SG, Schmitz-Dräger BJ; International Study-Initiative on Bladder Cancer (ISBC). p53 immunohistochemistry in bladder cancer: A new approach to an old question. *Urol Oncol* 2010;28:377-388.
- Ferreira CG, Tolis C, Giaccone G. p53 and chemosensitivity. *Ann Oncol* 1999;10:1011-1021.
- Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol* 2011;3443-3449.
- Bellmunt J, Paz-Ares L, Cuello M, et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007;18:522-8.
- Hoffmann AC, Wild P, Leicht C, et al. MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Neoplasia* 2010;12:628-636.
- Li S, Wu J, Chen Y, et al. ERCC1 expression levels predict the outcome of platinum-based chemotherapies in advanced bladder cancer: a meta-analysis. *Anticancer Drugs* 2014;25:106-114.
- Iyer G, Al-Ahmadie H, Schultz N, et al. Prevalence and co-occurrence of actionable genomic alterations in high-grade bladder cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3133-3140.
- The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507:315-322.
- Lerner SP. Targeted therapies for metastatic bladder cancer. *J Urol* 2015;193:8-9.
- Balar AV, Milowsky MI, Cytotoxic and DNA-Targeted therapy in urothelial cancer. Have we squeezed the lemon enough? *Cancer* 2015;121:179-187.
- Zho Z, Shen Z, Xu C. Targeted therapy for advanced urothelial cancer of the bladder: where do we stand? *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 2012;12:1081-1087.
- Pruthi RS, Nielsen M, Heathcote S, et al. A phase II trial of neoadjuvant erlotinib in patients with muscle invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy: clinical and pathological results. *BJU Int* 2010;106:349-354.
- Mooso BA, Vinal RL, Yap SA, et al. The role of EGFR faily inhibitors in muscle invasive bladder cancer. A review of clinical data and molecular evidence. *J Urol* 2015;193:19-29.
- Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, et al. Phase II trial of sisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04-75. *J Clin Oncol* 2011;29:1525-1530.