

Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom: Update 2012

Aus AUO (Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie) und IABC (Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom)

Dieser Artikel bietet eine Übersicht über aktuelle Therapieempfehlungen und neueste Studienergebnisse des Jahres 2011 aus den Indikationsbereichen neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie des resektablen Urothelkarzinoms sowie der systemischen Therapie beim metastasierten Harnblasenkarzinom.

Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen, operablen Blasenkarzinom

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten nach radikaler Zystektomie beim wandüberschreitenden Harnblasenkarzinom (pT3–pT4a) liegen für Patienten ohne Lymphknotenbefall zwischen 50% und 70%. Bei Befall nur eines regionalen Lymphknotens (pN1) sinkt die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bereits auf <30%. Sind mehrere Lymphknoten befallen, so steigt die Wahrscheinlichkeit einer systemischen Tumorprogression bis auf 90% an [12].

Neoadjuvante Chemotherapie

Insgesamt wurden 11 randomisierte, prospektive neoadjuvante Studien einer

Metaanalyse des „Medical Research Councils“ in England unterzogen. Bei Blasenkarzinompatienten, die mit einer Cisplatin-basierten Kombinationstherapie behandelt wurden, konnte eine signifikant bessere 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 50% für die neoadjuvant vorbehandelte Gruppe gegenüber 45% für die Patienten mit alleiniger Zystektomie bzw. Strahlentherapie erreicht werden [Hazard Ratio (HR)=0,86; p=0,003; [1]]. 2011 wurden Langzeitdaten einer randomisierten Phase-III-Studie veröffentlicht, die den Nutzen der neoadjuvanten Chemotherapie unterstreichen [13]. 926 Patienten wurden 1989–1995 vor definitiver Therapie mittels Zystektomie oder Radiotherapie in einen neoadjuvanten Behandlungsarm mit 3 Zyklen Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin (CMV) und einem Vergleichsarm ohne neoadjuvante Therapie randomisiert. Nach einem medianen Nachsorgezeitraum von 8 Jahren konnte im Behandlungsarm eine Reduktion des Mortalitätsrisiko um 16% (p=0,037) nachgewiesen werden, was einem Anstieg der 10-Jahres-Überlebensrate von 30% auf 36% entspricht.

Zu dieser Thematik wurde 2011 auf dem „Genitourinary Cancers Symposium“ der „American Society of Clinical Oncology“ (GU-ASCO) eine neoad-

juvante Phase-II-Studie vorgestellt. In dieser einarmigen Studie wurden 27 Patienten mit 3 Zyklen einer Dreierkombination aus Carboplatin (AUC 5, Tag 1), Gemcitabin [800 mg/m² Körperoberfläche (KO), Tag 1 und 8] und einem Albumin-gebundenen Paclitaxel (ABI-007; 260 mg/m² KO, Tag 1) neoadjuvant vor Zystektomie behandelt. Als zugrunde liegende Hypothese werden als Vorteile des Albumin-gebundenen Paclitaxel im Vergleich zum herkömmlichen Paclitaxel eine höhere Bindungsfähigkeit im Gewebe mit entsprechend besserer Antitumoraktivität und zugleich eine verminderte Toxizität angenommen.

Vor Therapiebeginn lag bei 20 von 27 (74%) Patienten ein klinisches cT2cN0cM0-Stadium, bei 5 von 27 (19%) Patienten ein klinisches cT3cN0cM0-Stadium, bei 2 von 27 (7%) Patienten ein cT4cN0cM0-Stadium und bei 2 von 27 (7%) Patienten ein klinisches cN+ -Stadium vor. Vor Therapiebeginn lag bei 20 von 27 (74%) Patienten ein klinisches cT2-Stadium, bei 5 von 27 (19%) Patienten ein klinisches cT3-Stadium, bei 2 von 27 (7%) Patienten ein cT4-Stadium sowie bei insgesamt 2 der 27 (7%) Patienten ein klinisches cN+ -Stadium vor.

Nach Durchführung der neoadjuvanten Therapie erreichten 6 von 22 (27%)

auswertbaren Patienten im histologischen Zystektomiepräparat eine Vollremission (pT0-Stadium). Bei weiteren 5 von 22 (23%) Patienten war ausschließlich ein Carcinoma in situ und bei 1 von 22 (5%) Patienten ein pT1-Stadium nachweisbar. Das potentielle Downstaging dieser neoadjuvanten Therapie wurde auf Kosten einer erhöhten Knochenmarkstoxizität erreicht. Alle 27 Patienten (100%) litten unter Grad-3/4-Neutropenien, wobei 2 (7%) Patienten eine febrile Neutropenie entwickelten. Bei 25 (93%) Patienten konnten alle 3 geplanten Zyklen Chemotherapie planmäßig durchgeführt werden [19]. Die präliminären Daten lassen vermuten, dass das Albumin-gebundene Paclitaxel in Zukunft ein wichtiges Zytostatikum in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms darstellen könnte.

Eine amerikanische Studie untersuchte das Ansprechen von 236 Patienten mit reinen Urothelkarzinomen im Vergleich zu 59 Patienten mit gemischten Tumoren, welche Urothelkarzinome mit Komponenten einer adenokarzinomatösen oder glandulären Differenzierung aufwiesen [18]. Die Studie beruhte auf einer erneuten Auswertung einer prospektiv angelegten randomisierten Studie zum Vergleich einer neoadjuvanten Chemotherapie nach dem MVAC-Schema vor Zystektomie im Behandlungsarm und einer alleinigen Zystektomie im Beobachtungsarm. In der retrospektiven Subgruppenanalyse zeigte sich ein Trend, dass Patienten mit gemischten Tumoren im Vergleich zu Patienten mit reinem Urothelkarzinom eher von einer neoadjuvanten Chemotherapie in Bezug auf einen Gesamtüberlebensvorteil profitierten ($p=0,09$). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in der neoadjuvant behandelten Patientengruppe mit gemischten Tumoren bei 58% im Vergleich zu 46% bei Vorliegen eines reinen Urothelkarzinoms. Während Patienten mit Mischttumor von einer neoadjuvanten Chemotherapie statistisch signifikant profitierten ($p=0,02$), war der Überlebensvorteil bei Patienten mit reinem Urothelkarzinom und neoadjuvanter Therapie statistisch nicht signifikant ($p=0,48$).

Kommentar. In den aktuellen EAU-Leitlinien 2011 wurde der Einsatz der neoad-

juvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Blasenkarzinom mit dem Empfehlungsgrad A aufgenommen [25]: „Neoadjuvant cisplatin-containing combination chemotherapy should be considered in muscle-invasive bladder cancer, irrespective of definitive treatment“.

Adjuvante Chemotherapie

Die Rolle der adjuvanten Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom wurde bereits 2005 im Rahmen einer erweiterten Metaanalyse des „Medical Research Councils“ in England untersucht. Die Ergebnisse basieren dabei auf den individuellen Daten von 491 Patienten aus 6 randomisierten Studien. Die Analyse zeigt einen absoluten Überlebensvorteil nach 3 Jahren von knapp 9% (50% in der nur zystektomierten Kontrollgruppe vs. 59% in der zusätzlich adjuvant therapierten Gruppe) und eine Risikoreduktion von 25% [2]. Obwohl die Analyse einen absoluten Überlebensvorteil nach 3 Jahren von knapp 9% für die adjuvant behandelten Patienten nachweisen konnte, wurden alle Studien in der Metaanalyse aufgrund ihres unzulänglichen Studiendesigns und der mangelhaften statistischen Auswertungen kritisiert. Des Weiteren war die Fallzahl der Metaanalyse nicht groß genug, um einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten einer adjuvanten Chemotherapie nachweisen zu können.

2011 wurde eine Studie zur molekular getriggerten adjuvanten Chemotherapie in Abhängigkeit vom Nachweis einer p53-Proteinexpression im Urothelkarzinom veröffentlicht [22]. Die Studie wurde aufgrund retrospektiver Daten aufgelegt, welche eine Bedeutung des p53-Status als prognostischem Biomarker für ein Tumorrezidiv und als prädiktivem Marker für das Ansprechen einer adjuvanten Chemotherapie nach dem MVAC-Schema nahelegten. Im Rahmen der prospektiven Studie wurden Urothelkarzinome von 499 Patienten mit pT1/2N0M0-Stadium nach radikaler Zystektomie auf eine p53-Expression mittels Immunhistochemie untersucht. Von 272 (55%) Patienten mit positivem p53-Status konnten 114 (42%) Patienten in einen Beobachtungs-

arm (56 Patienten) oder einen adjuvanten Arm mit 3 Zyklen nach dem MVAC-Schema (58 Patienten) randomisiert werden. Allerdings musste die Studie wegen schlechter Patientenrekrutierung vorzeitig abgebrochen werden.

Aufgrund dieser prospektiven Studie konnte der Nutzen von p53 als prognostischem und prädiktivem Marker im Urothelkarzinom nicht bestätigt werden. Unabhängig vom p53-Status lag die 5-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit bei 20%. Des Weiteren ließ sich kein Unterschied im rezidivfreien Überleben zwischen dem Beobachtungsarm und dem adjuvant behandelten Arm mit positivem p53-Status nachweisen ($p=0,62$). Die Power der Studie wurde allerdings beeinträchtigt durch eine unter dem Ziel von 190 p53-positiven Patienten bleibende Patientenrekrutierung, eine niedriger als erwartete Rezidivrate und eine geringe Anzahl von Patienten mit planmäßiger Durchführung von 3 Zyklen Chemotherapie. Nach Randomisierung vollendeten im MVAC-Arm nur 39 (67%) Patienten die gesamten 3 Zyklen Chemotherapie und bei 12 (21%) Patienten des Behandlungsarms konnte keine adjuvante Therapie durchgeführt werden.

Zu dieser Thematik wurde auf dem Jahreskongress der „American Society of Clinical Oncology“ (ASCO) in Chicago 2010 eine adjuvante Phase-III-Studie (SOGUG 99/01) aus Spanien vorgestellt [17]. 142 Blasenkarzinompatienten mit dem Stadium pT3–4 und/oder pN1-Befund wurden nach radikaler Zystektomie randomisiert. Im Behandlungsarm wurden 68 Patienten innerhalb von 8 Wochen postoperativ mit 4 Zyklen Paclitaxel (80 mg/m^2 KO Tag 1 und 8), Gemcitabin (1000 mg/m^2 KO Tag 1 und 8) und Cisplatin (70 mg/m^2 KO Tag 1) im 3 Wochenschema adjuvant behandelt. Bei 74 Kontrollpatienten erfolgte ausschließlich eine Nachsorgeuntersuchung. Die 5-Jahres-Überlebensrate als primären Endpunkt zeigte einen deutlichen Vorteil von 60% im Behandlungsarm im Vergleich zu 31% im Beobachtungsarm ($p<0,0009$). Hervorzuheben ist der hohe Anteil an pN1-positiven Patienten mit 56%, die unter der adjuvanten Chemotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten. Die sekundären Endpunkte tumor-

spezifisches und progressionsfreies Überleben zeigten ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit für den Verumarm. Aufgrund der sehr langsamen Rekrutierung musste die Studie 2007 vorzeitig geschlossen werden, weswegen die Aussagekraft der Daten eingeschränkt ist.

Kommentar. Bisher konnte die Frage zur Effektivität der adjuvanten Chemotherapie nicht eindeutig geklärt werden. Allerdings unterstreichen die Überlebensdaten aus der aktuellen spanischen Studie (SO-GUG 99/01), dass vorrangig Patienten mit positivem Lymphknotenbefall den größten Benefit aus der adjuvanten Chemotherapie ziehen können. Die auf dem ASCO 2010 publizierten Studiendaten zur adjuvanten Chemotherapie wurden bisher nicht in den EAU Leitlinien berücksichtigt und es wird von einer routinemäßigen Anwendung der adjuvanten Chemotherapie außerhalb von Studien abgeraten [24]: „Adjuvant chemotherapy is advised within clinical trials, but not for routine use because it has not been studied sufficiently“.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur adjuvanten Chemotherapie initiierte die „European Association of Urology Research Foundation“ (EAU-RF) eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie zu einer adjuvanten Immunvakzinierung gegen das Protein MAGE-A3 (MAGNOLIA-Studie). MAGE-A3 wird mit Ausnahme von Hoden und Plazenta nicht im gesunden Gewebe, sondern tumorspezifisch in unterschiedlichen Tumorentitäten, wie dem Bronchialzellkarzinom, malignen Melanom und in 30–58% der Urothelkarzinome exprimiert. Eine zielgerichtete Immunvakzinierung gegen das MAGE-A3-Protein im Bronchialzellkarzinom und malignen Melanom zeigte vielversprechende Ansprechraten in Phase-II-Studien und wird derzeit in Phase-III-Studien untersucht.

Im Rahmen der MAGNOLIA-Studie wird eine aktive Impfung mit einem rekombinanten Fusionsprotein aus *Escherichia coli* (recMAGE-A3) und einem Immunstimulans (AS 15 ASCI) bei Patienten mit pT2- bis pT4-Tumoren und/oder pN+ -Lymphknotenstatus adjuvant nach Zystektomie durchgeführt. Insgesamt sollen 1300 Patienten auf eine MAGE-A3-Expression gescreent und effektiv

273 Patienten mit positivem MAGE-A3-Status 2:1 in einen Vakzinierungsarm und einen Beobachtungsarm randomisiert werden. Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Die Studie ist über den Arbeitskreis Urologische Onkologie (AUO) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) 2012 auch in Deutschland verfügbar (Tab. 1).

Erstlinienchemotherapie des metastasierten Blasenkarzinoms

Eine Cisplatin-basierte Chemotherapie gilt als Goldstandard in der Erstlinienchemotherapie des metastasierten Urothelkarzinoms. Im direkten Vergleich zwischen der Vierfachkombinationstherapie mit MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin) und einer Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin zeigte sich eine vergleichbare Effektivität der unterschiedlichen Therapieregime [14]. In der bislang einflussreichsten randomisierten Phase-III-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms lag die mediane Gesamtüberlebenszeit in der Gemcitabin/Cisplatin-Gruppe bei 14,0 vs. 15,2 Monaten in der MVAC-Gruppe. Eine geringere Nebenwirkungsrate hat jedoch zu einer allgemeinen Akzeptanz der Zweifachkombination aus Gemcitabin und Cisplatin geführt.

Die Wirksamkeit einer auf Cisplatin basierenden Erstlinientherapie im Vergleich zu einer auf Carboplatin gestützten Behandlung wurde in einer Metaanalyse untersucht, welche die Ergebnisse von 4 prospektiv randomisierten Studien (3 Phase-II-Studien, 1 Phase-III-Studie) mit insgesamt 286 Patienten zusammenfasst und auf dem GU-ASCO 2011 vorgestellt wurde [20]. Die Chemotherapie-schemata, welche innerhalb der zugrunde liegenden Studien verglichen wurden, beinhalteten MVEC (Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Cisplatin) vs. MVECa (Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Carboplatin), MVAC vs. MCAVI (Methotrexat, Carboplatin, Vinblastin), MVAC vs. Paclitaxel plus Carboplatin sowie Gemcitabin plus Cisplatin vs. Gemcitabin plus Carboplatin. Eine Cisplatin-basierte Therapie war im Vergleich zu einer Carbo-

M.M. Heck · J.E. Gschwend · M. Retz

Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom: Update 2012. Aus AUO (Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie) und IABC (Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom)

Zusammenfassung

Dieser Beitrag liefert einen Überblick über aktuelle Standards in der Systemtherapie des Urothelkarzinoms sowie neueste Studienergebnisse aus Publikationen und internationalen Kongressen des Jahres 2011. Sowohl Studien zur neoadjuvanten und adjuvanten systemischen Chemotherapie des resektablen Harnblasenkarzinoms als auch zur systemischen Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms werden zusammengefasst.

Schlüsselwörter

Harnblasenkarzinom · Urothelkarzinom · Neoadjuvante Chemotherapie · Adjuvante Chemotherapie · Systemische Chemotherapie

Chemotherapy for bladder cancer: 2012 Update. From AUO (“Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie”) and IABC (“Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom”)

Abstract

This article summarizes contemporary standards in systemic therapy for urothelial carcinoma as well as updated results of peer-reviewed publications and international bladder cancer meetings in 2011. Both neoadjuvant and adjuvant trials for locally advanced carcinoma and data on systemic chemotherapy for metastatic bladder cancer are discussed.

Keywords

Bladder cancer · Urothelial carcinoma · Neoadjuvant chemotherapy · Adjuvant chemotherapy · Systemic chemotherapy

Tab. 1 Aktuelle Studien zum lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinom ^a	
Studientitel	Status
Multizentrische, einarmige Phase-II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit von Everolimus (RAD001) plus Paclitaxel in der Zweitlinientherapie des Cisplatin-vorbehandelten und metastasierten Urothelkarzinoms	Studie abgeschlossen Ergebnisse in Auswertung
LEA: prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich einer ausgedehnten mit einer eingeschränkten pelvinen Lymphadenektomie bei der operativen Therapie des Harnblasenkarzinoms	Studie abgeschlossen Ergebnisse in Auswertung
JASINT-1: randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Kombinationen von Vinflunin mit Gemcitabin und Vinflunin mit Carboplatin in Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom	Studie aktiv
MAGNOLIA: randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie zur Evaluation der Toxizität und Effektivität von recMAGE-A3 + AS 15ASCI bei Patienten mit MAGE-A3-positivem Urothelkarzinom der Blase nach Zystektomie	Studie ab 2012
JASIMA: Phase-II-Studie zur Erhaltungstherapie mit Vinflunine nach Erstlinientherapie mit Gemcitabin/Cisplatin beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom	Studie ab 2012

^aWeitere Details bzw. Kontaktinformationen unter <http://www.auo-online.de>.

platin-gestützten Behandlung signifikant mit einer höheren Rate an Komplettremissionen ($p=0,004$) und einer höheren Gesamtansprechrate ($p=0,025$) assoziiert. Aufgrund mangelnder Datenangaben in den publizierten Studien konnte in der genannten Metaanalyse allerdings keine Aussage bzgl. eines Überlebensvorteils gemacht werden. Zusammenfassend bleibt die auf Cisplatin basierende Erstlinienchemotherapie unbestritten weiterhin die erste Wahl.

Aktuelle Publikationen aus dem Jahr 2011 untersuchen eine Intensivierung der Therapie durch neue Dosierungsschemata klassischer Chemotherapeutika, deren Kombination zu Tripletttherapien oder deren Kombination mit Target-Therapeutika.

Auf dem ASCO 2011 wurde eine prospektive randomisierte Phase-III-Studie zu einem dosisintensivierten („dose dense“, DD) Therapieschema bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom vorgestellt [5]. Insgesamt wurden 130 Patienten in einen Arm mit DD-MVAC (Methotrexat 30 mg/m² KO, Vinblastin 3 mg/m² KO, Adriamycin 30 mg/m² KO und Cisplatin 70 mg/m² KO jeweils an Tag 1 im 2-Wochen-Schema) oder DD-GC (Gemitabin 2500 mg/m² KO, Cisplatin 70 mg/m² KO jeweils an Tag 1 im 2-Wochen-Schema) randomisiert. Um die statistische Power der Daten zu erhöhen, wurden weitere 61 Patienten in die Auswertung mit aufgenommen, welche zwar

DD-MVAC nach den Studienkriterien erhielten, jedoch nicht randomisiert wurden.

Insgesamt konnten 118 im DD-MVAC-Arm und 57 Patienten im DD-GC-Arm ausgewertet werden. Nach einem medianen Nachsorgezeitraum von 39 Monaten lagen mit 18,4 Monaten im DD-MVAC-Arm und 20,7 Monaten im DD-GC-Arm vergleichbare mediane Gesamtüberlebensraten vor. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch ein Überlebensvorteil zugunsten des DD-GC-Arms bei Patienten mit leicht reduziertem Allgemeinzustand, definiert als Performance Status von 1 ($p=0,018$). Grad-3/4-Toxizitäten waren in beiden Armen vergleichbar mit einer Neutropenierate von 48% im DD-MVAC-Arm vs. 42% im DD-GC-Arm, neutropenem Fieber in 12% (DD-MVAC) vs. 8% (DD-GC) sowie gastrointestinalen Symptomen in 15% (DD-MVAC) vs. 6% (DD-GC). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Gabe von DD-GC praktischer in der Handhabung sei und damit eine Alternative zu der klassischen 3- bzw. 4-Wochen-Gemitabin/Cisplatin-Chemotherapie darstellt.

Eine Tripletttherapie mit klassischen Chemotherapeutika wurde bereits 2007 in einer Phase-III-Studie von der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC Protokoll 30987) untersucht [6]. Das EORTC-Protokoll randomisierte 627 fortgeschrittene Patienten in die 2 Behandlungsar-

me Gemcitabin/Cisplatin/Paclitaxel vs. Gemcitabin/Cisplatin mit dem Ziel einer Überlebenszeitverlängerung von 14 auf 18 Monate durch die Tripletttherapie. Der primäre Endpunkt konnte nicht erreicht werden und zeigte eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 15,7 Monaten für die Dreierkombination und 12,8 Monaten für Gemcitabin/Cisplatin ($p=0,10$). Bezüglich der Nebenwirkungen überwogen die febrile Neutropenie (13% vs. 4%) und eine signifikante Thrombopenie mit Blutungen (12% vs. 7%) im Tripletttherapiearm. In einer aktuellen Phase-II-Studie wurde eine Tripletttherapie aus den klassischen Chemotherapeutika Gemcitabin, Cisplatin und Docetaxel (GCD) in der Erstlinienchemotherapie untersucht [9]. 60 Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom erhielten eine Dosierung von 80 mg/m² KO Cisplatin an Tag 1, 1100 mg/m² KO Gemcitabin an Tag 1 und 14 sowie 80 mg/m² KO Docetaxel an Tag 14 im 4-Wochen-Schema. Nach einer medianen Gabe von 4 Zyklen GCD (Range 1–9) erreichten als bestes Therapieansprechen 8 (13,3%) Patienten eine Komplettremission, 16 (26,7%) Patienten zeigten ein partielles Therapieansprechen und bei weiteren 13 (21,7%) Patienten war die Erkrankung stabil. Die übrigen 23 (38,3%) Patienten erlitten eine Tumorprogression.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 7,7 Monaten bei einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 21,4 Monaten. Als häufigste hämatologischen Grad-3/4-Toxizitäten wurden bei 27 (45%) Patienten Neutropenien beobachtet, 5 (8,3%) Patienten entwickelten eine Thrombozytopenie und weitere 3 (5%) Patienten eine febrile Neutropenie. Nicht-hämatologische Grad-3/4-Toxizitäten mit Diarrhö und Erbrechen waren bei jeweils 2 (4%) Patienten marginal.

Eine Kombination aus den Chemotherapeutika Gemcitabin/Cisplatin und dem Target-Therapeutikum Bevacizumab (CGB) wurde in einer aktuellen Phase-II-Studie untersucht [11]. 43 chemonative Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom wurden mit 70 mg/m² KO Cisplatin an Tag 1, 1000–1250 mg/m² KO Gemcitabin an Tag 1 und 8 sowie 15 mg/kg Körpergewicht (KG) Bevacizumab an Tag 1 im 3-Wochen-Rhythmus behandelt. Als bestes Therapieansprechen wur-

de bei 8 (19%) Patienten eine Vollremission beobachtet, bei 23 (53%) Patienten ein partielles Ansprechen und eine stabile Erkrankung für mindestens 12 Wochen bei 4 (9%) Patienten, hingegen waren 6 (14%) Patienten primär progredient. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 27,2 Monaten lag das progressionsfreie Überleben bei 8,2 Monaten bei einer medianen Gesamtüberlebensrate von 19,1 Monaten. Das primäre Studienziel eines um 50% verbesserten progressionsfreien Überlebens von 7,5 auf 11,25 Monate wurde allerdings nicht erreicht. Hämatologische Grad-3/4-Toxizitäten waren moderat mit 35% Neutropenie, 12% Thrombozytopenie und 12% Anämie. Neutropenes Fieber trat bei 2% der Patienten auf. Die Effektivität der GCB-Therapie ging allerdings auf Kosten einer erhöhten Mortalität. Während der Studie verstarben 3 Patienten an einer Hirnblutung, plötzlichem Herztod oder Aortendissektion. Die häufigsten nicht-hämatologischen Grad-3- bis -5-Toxizitäten waren 21% tiefe Venenthrombose/Lungenembolie, 7% Blutungen, 7% kardiale Ereignisse, 5% Bluthochdruck und 2% Proteinurie. Die Wirksamkeit der GCB-Kombinationstherapie wird derzeit in einer multizentrischen Phase-III-Studie untersucht.

Auf dem GU-ASCO 2011 wurde als neue Substanz zur Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms das Rh-Endostatin, ein rekombinantes humanes Endostatin, vorgestellt [10]. In präklinischen Studien führte diese Substanz zu einer Inhibition der intratumoralen endothelialen Proliferation, der Angiogenese und des Tumorwachstums. In einer Phase-III-Studie beim nicht kleinzelligen Bronchialzellkarzinom zeigte die Anwendung von Rh-Endostatin synergistische Antitumoraktivität in Kombination mit einer Chemotherapie. In der aktuell vorgestellten Phase-II-Studie wurde Patienten mit metastasierten Urothelkarzinom als Erstlinientherapie Rh-Endostatin (15 mg Gesamtdosis, Tag 1–14) in Kombination mit Paclitaxel (80 mg/m² KO, Tag 1 und 8), Gemcitabin (1000 mg/m² KO, Tag 1 und 8) sowie Cisplatin (30 mg/m² KO, Tag 1–3) im 3-Wochen-Rhythmus verabreicht. Insgesamt wurden 35 Patienten nach diesem Schema behandelt. Die objektive Tumor-

kontrollrate (CR, PR und SD) lag unter dieser Kombination bei ca. 80% der behandelten Patienten, wobei 4 Studienteilnehmer (11,8%) eine Komplettremission (CR), 18 (51,4%) ein partielles Ansprechen (PR) und weitere 6 (17,1%) Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) erreichten. Die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten dieser Kombinationstherapie waren eine Thrombozytopenie bei 15 (42,9%) Patienten und eine Leukozytopenie bei 12 (34,3%) Patienten. Weitere Effektivitätsnachweise zum progressionsfreien Überleben und zur Gesamtüberlebensrate dieser Kombinationstherapie sind derzeit noch ausstehend.

Als alternative Chemokombinationen in der Erstlinientherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom wurden auf dem GU-ASCO 2011 zwei Phase-II-Studien vorgestellt. In einer Studie wurden 25 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60 ml/min) mit einer Triplettherapie aus Gemcitabin (900 mg/m² KO), Paclitaxel (135 mg/m² KO) und Doxorubicin (40 mg/m² KO) jeweils an Tag 1 im 2-Wochen-Schema behandelt [16]. Um hämatologischen Nebenwirkungen vorzubeugen wurde der Wachstumsfaktor Pegfilgrastim 6 mg s.c. jeweils 1 Tag nach Chemotherapiegabe verabreicht. Von 21 auswertbaren Patienten erreichten 4 (19%) Patienten eine Komplettremission und 8 (38%) Patienten ein partielles Ansprechen. Die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten waren Anämie (36%), Thrombozytopenie (12%), Neutropenie (8%), Dyspnoe (4%), Mukositis (4%) und Sepsis (4%). Aufgrund der vielversprechenden Ansprechrates wurde der Einschluss zunächst auf 72 Patienten erweitert, so dass weitere Daten zu Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum noch ausstehen.

In einer weiteren am ASCO 2011 vorgestellten Phase-II-Studie wurden 51 Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom und Cisplatin-Unverträglichkeit mit einer Kombinationstherapie aus Gemcitabin, Carboplatin und Bevacizumab (GCB) behandelt [4]. 2 Wochen nach einer Einzeldosis von 10 mg/kg KG Bevacizumab wurden 6 Zyklen der GCB-Kombinationstherapie (Gemitabin 1000 mg/m² KO an Tag 1 und 8, Carboplatin AUC 4,5 an Tag 1, Bevacizumab 15 mg/kg KG

an Tag 1) im 3-Wochen-Schema verabreicht. Patienten, welche unter dieser Therapie mindestens eine Stabilisierung der Tumorerkrankung erreichten, wurden im Anschluss mit einer Erhaltungstherapie bestehend aus maximal 18 Gaben Bevacizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg KG im 3-Wochen-Abstand behandelt.

Von 47 nach RECIST auswertbaren Patienten wurde bei 3 (6,4%) Patienten eine Komplettremission, bei 20 (42,6%) ein partielles Ansprechen und bei 11 (23,4%) Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung als bestes Tumoransprechen erreicht. Als medianes progressionsfreies Überleben wurden 6,5 Monate bei einer medianen Gesamtüberlebensrate von 14,7 Monaten angegeben. Die Gesamthäufigkeit an Grad-3/4-Toxizitäten wurde mit 39% angegeben, wovon thromboembolische Ereignisse mit 16% am häufigsten waren. Die Autoren schlussfolgerten, dass durch eine GCB-Kombinationstherapie sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer alleinigen Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Carboplatin in vorangehenden Studien verbessert werden konnte. Da beim Datenvergleich unterschiedlicher Studien auch unterschiedliche Patientenkollektive verglichen werden und damit unterschiedliche Voraussetzungen für ein Therapieansprechen gegeben sind, bleiben weitere Ergebnisse einer randomisierten Studie abzuwarten.

Kommentar. Insgesamt zeigen Carboplatin-haltige Alternativschemata im Vergleich zu Cisplatin-haltigen Schemata eine schlechtere Überlebensrate. Daher bleibt die Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bzw. MVAC nach wie vor die Standardtherapie. Dosisintensivierte Chemotherapie-Schemata zeigen inadäquate hohe Toxizitätsraten und kompensieren nicht die statistisch marginale Überlebenszeitverlängerung. Hervorzuheben bleibt die Kombination aus den Chemotherapeutika Gemcitabin/Cisplatin und dem Target-Therapeutikum Bevacizumab. Trotz einer erhöhten kardiovaskulären Toxizitätsrate imponierte im Langzeitverlauf eine verbesserte mediane Gesamtüberlebensrate von 19,1 Monaten.

Zweitlinienchemotherapie des metastasierten Blasenkarzinoms

Das Vinca-Alkaloid Vinflunin (Javlor®) wurde im Herbst 2009 von der EMA („European Medicines Agency“) für die Zweitlinientherapie des Cisplatin-vorbehandelten und metastasierten Urothelkarzinoms zugelassen. Im Rahmen der Zulassungsstudie von Vinflunine wurden 370 Cisplatin-vorbehandelte Blasen-tumorpatienten in einem 2:1-Verhältnis in einen Arm mit Vinflunine plus maximaler Supportivtherapie („best supportive care“, BSC) und einen Kontrollarm mit BSC randomisiert (n=253 Vinflunine plus BSC; n=117 BSC alleine; [8]). Nach Ausschluss von Patienten, welche nicht nach den Einschlusskriterien behandelt wurden, zeigte die Gruppe mit Vinflunine plus BSC eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 6,9 Monaten und die Kontrollgruppe mit BSC alleine lag bei 4,3 Monaten. Die Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 2,6 Monaten im Vinflunine-Arm war statistisch signifikant (p=0,04). In der Patientengruppe mit Vinflunine plus BSC imponierten Grad-3/4-Toxizitäten mit 50% Neutropenie und 6% febriler Neutropenie. Nicht-hämatologische Grad-3/4-Toxizitäten waren das Fatigue-Syndrom (19%) und die Obstipation (16%).

Zur Zweitlinienchemotherapie wurde 2011 eine randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO AB 20/99) veröffentlicht [3]. Cisplatin-vorbehandelte, metastasierte Urothelkarzinompatienten wurden entweder mit Gemcitabin/Paclitaxel als temporäre Applikation mit 6 Zyklen oder als Erhaltungstherapie bis zur Tumorprogression behandelt. Die Randomisierung erfolgte entsprechend dem Schema A (3-Wochen-Schema: Gemcitabin 1000 mg/m² KO am Tag 1 und 8; Paclitaxel 175 mg/m² KO am Tag 1, Dauer 6 Zyklen) oder dem Schema B (2-Wochen-Schema: Gemcitabin 1250 mg/m² KO am Tag 1; Paclitaxel 120 mg/m² KO am Tag 2, Erhaltungstherapie bis zur Tumorprogression). Die mediane progressionsfreie Zeit lag bei Patienten mit temporärer Applikation (Schema A) bei 4,0 Monaten und bei Patienten

mit Erhaltungstherapie (Schema B) bei 3,1 Monaten (p=0,49). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 7,8 Monate für die Patientengruppe A und 8,0 Monate für die Patientengruppe B mit kontinuierlicher Chemotherapie (p=0,77). Die Unterschiede zwischen der temporären und kontinuierlichen Applikation waren bezüglich der medianen progressionsfreien und tumorspezifischen Überlebenszeit statistisch nicht signifikant, so dass zusammenfassend die temporäre Chemotherapie mit 6 Zyklen Gemcitabin/Paclitaxel zu bevorzugen ist. Hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums wurde bei kontinuierlicher Applikation eine höhere Rate an Grad-3/4-Anämien mit 26,7% im Vergleich zu temporärer Applikation mit 6,7% beobachtet (p=0,011). 2 Patienten verstarben im Arm B mit kontinuierlicher Applikation aufgrund septischer Neutropenie und pulmonaler Fibrose.

Am gleichen Patientenkollektiv wurde ein prognostisches Modell validiert, welches zuvor von Bellmunt et al. [7] im Rahmen der Auswertung der Zulassungsstudie von Vinflunin erstmals beschrieben wurde. Im Rahmen der Validierungsstudie wurden Patienten der oben genannten AUO AB 20/99-Studie anhand der 3 Prognosefaktoren Anämie ≤10 mg/dl, „Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status“ (PS) ≥1 und dem Vorhandensein hepatischer Metastasen in Risikogruppen eingeteilt [15]. Da nur 2 Patienten alle 3 Risikofaktoren aufwiesen wurden Patienten mit 2 und 3 Risikofaktoren in einer Risikogruppe zusammengefasst. Anhand des Vorhandenseins von keinem, 1 oder 2–3 Risikofaktoren unterschieden sich die Risikogruppen signifikant hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit 11,8 vs. 8,1 vs. 3,2 Monaten (p=0,007). Somit konnte das Prognosemodell von Bellmunt et al. [7] bestätigt werden. Bei der Analyse von weiteren Risikofaktoren ließ sich jedoch durch Ersetzen des Prognosefaktors Anämie <10 mg/dl durch den Prognosefaktor Anämie <12 mg/dl eine bessere Differenzierung in 4 Risikogruppen mit Vorhandensein von keinem, 1, 2 oder 3 Risikofaktoren vornehmen. Diese unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate mit 14,1 vs. 10,9 vs. 5,7 vs. 3,2 Monaten (p<0,001). In

der weiteren Subgruppenanalyse konnte eine Patientengruppe definiert werden, die insbesondere von der Zweitlinientherapie mit Gemcitabin/Paclitaxel profitierte: das ausschließliche Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen war der stärkste prädiktive Einzelmarker hinsichtlich des Therapieansprechens (p=0,0266).

Auf dem GU-ASCO 2011 wurden erste vielversprechende Daten zu weiteren 2 neuen Therapeutika in der Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms veröffentlicht. Im Rahmen einer Phase-II-Studie wurde das Medikament Abraxane (ABI-007), ein an Albumin gebundenes Paclitaxel, in einer einarmigen Studie untersucht [21]. Insgesamt wurden 48 Patienten mit 260 mg/m² KO der Substanz ABI-007 im 3-Wochen-Rhythmus bis zum Progress behandelt. Bei im Median 5,5 Zyklen/Patient musste bei 17 (35%) Patienten eine Dosisreduktion durchgeführt werden. Von 40 auswertbaren Patienten, wurde 1 (2,5%) Komplettermission, 11 (28%) partielle Remissionen, bei 9 (23%) Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung und bei 20 Patienten (49%) ein Progress festgestellt. Die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten waren Schmerzen (45%), Bluthochdruck (14%), Fatigue (8%) Gelenksteifigkeit (5%), Neuropathie (4%) und Schwäche (4%).

Als weiteres Medikament wurde Volasertib (BI 6727), der erste selektive Inhibitor der Polo-like-Kinase 1 (Plk1), welche unterschiedliche Schritte der Mitose kontrolliert, im Rahmen einer einarmigen Phase-II-Studie angewendet [23]. In vitro führt eine Inhibition von Plk1 zu einer Aktivierung von Kontrollpunkten der Mitose, einem verlängerten mitotischen Arrest und letztendlich zur Apoptose. Im Rahmen der Studie wurden 31 Patienten, welche einen Progress nach Erstlinienchemotherapie oder ein Tumorrezidiv innerhalb von 2 Jahren nach neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie hatten, mit 300 mg Absolutdosis Volasertib i. v. im 3-Wochen-Schema behandelt. Bei guter Verträglichkeit wurde die Dosierung im 2. Zyklus auf 350 mg erhöht. Als bestes Therapieansprechen hatten 6 (19%) Patienten ein partielles Ansprechen, 7 (23%) Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung und letztlich 16 (52%) Patienten

ten einen Progress. Nach einer medianen Behandlungszeit von 5 Monaten wurden noch 13 (42%) aller eingeschlossenen Patienten mit der Studienmedikation behandelt. Die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten waren Neutropenie (32%), Thrombozytopenie (23%), Anämie (16%), Hyponatriämie (10%), Dehydratation (7%) und Harnwegsinfektion (7%).

Kommentar I. Bei der Indikation zur Zweitlinientherapie sollten zuvor mehrere Risikofaktoren der Blasentumorpasienten berücksichtigt werden, welche die Ansprechrates und -dauer entscheidend beeinflussen könnten: der Nachweis von hepatischen Metastasen, der Allgemeinzustand des Patienten (ECOG) und der Hämoglobinwert.

Kommentar II. In der randomisierten Phase-III-Studie hat Vinflunine im Vergleich zu der Placebo-Gruppe in der Zweitlinientherapie eine statistisch signifikante mediane Überlebenszeitverlängerung von 2,6 Monaten gezeigt. In zukünftigen Studien sollte aber Vinflunine als Standardarm eingesetzt werden und gegen neue Substanzen bzw. Vinflunin-Kombinationen getestet werden. Als erfolgversprechende Kombinationen sind Gemcitabin und Paclitaxel zu nennen, die bereits in mehreren Phase-II-Studien eine mediane Gesamtüberlebenszeit von über 11 Monaten zeigten. Abraxane, ein an Albumin gebundenes Paclitaxel, könnte die Effektivität der Antitumoraktivität noch weiter erhöhen.

Fazit für die Praxis

Während der Einsatz einer Systemtherapie beim lokal resektablen Urothelkarzinom aufgrund eines nachweisbaren Überlebensvorteils in der neoadjuvanten Situation erwogen werden sollte, wird in den EAU-Leitlinien von einer routinemäßigen adjuvanten Therapie außerhalb von Studien abgeraten. Die Cisplatin-basierte Chemotherapie ist sowohl beim lokal resektablen Blasentumor als auch beim metastasierten Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie weiterhin die erste Wahl. In der Zweitlinientherapie ist Vin-

flunin das erste von der EMA zugelassene Chemotherapeutikum.

Aktuelle Publikationen aus dem Jahr 2011 untersuchen eine Intensivierung der Therapie durch neue Dosierungsschemata klassischer Chemotherapeutika, deren Kombination zu Tripletherapien oder mit Target-Therapeutika. Die Kombination aus Gemcitabin, Cisplatin und Bevacizumab zeigte eine gute Effektivität auf Kosten einer erhöhten Morbidität in der Erstlinientherapie. Bei den in Studien befindlichen Chemotherapeutika ist eine neue Formulierung von Paclitaxel, gebunden an Albumin (ABI-007), in der neoadjuvanten Situation und in der Zweitlinientherapie hervorzuheben. Zu vielversprechenden Entwicklungen in der Target-Therapie zählt das Rh-Endostatin in der Erstlinien- und Volasertib in der Zweitlinientherapie. Weiterhin ist es wichtig, geeignete Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom in geprüfte und empfohlene Studienprotokolle unter Berücksichtigung der „Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis“ einzubringen (Tab. 1).

Korrespondenzadresse

Dr. M.M. Heck

Klinikum rechts der Isar,
Urologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München,
Ismaninger Straße 22, 81675 München
m.heck@lrz.tum.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung/en hin: Dr. med. M. Heck ist als Referent für die Firmen Astellas, Janssen Cilag und Sanofi-Aventis tätig. PD Dr. med. M. Retz ist als Referentin für die Firmen Astellas, GSK, Janssen Cilag, Pierre Fabre, Roche und Sanofi-Aventis tätig. Prof. Dr. med. J. Gschwend ist als Referent für die Firmen Bayer, GSK, Janssen Cilag, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre und Roche tätig.

Literatur

1. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration (2005) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 48(2):202–206
2. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration (2006) Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). Cochrane Database Syst Rev (2):CD006018

3. Albers P, Park SI, Niegisch G et al (2011) Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99. Ann Oncol 22(2):288–294
4. Balar A, Milowsky M, Apolo AB et al (2011) Phase II trial of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab (Bev) in patients (pts) with advanced/metastatic urothelial carcinoma (UC). J Clin Oncol 29(Suppl):4566
5. Bamias A, Karadimou A, Lampaki S et al (2011) Prospective, randomized phase III study comparing two intensified regimens [methotrexate/vinblastine/doxorubicin hydrochloride/cisplatin (MVAC) versus gemcitabine/cisplatin] in patients with inoperable or recurrent urothelial cancer. J Clin Oncol 29(Suppl):4510
6. Bellmunt J, Albiol S, Suárez C, Albanell J (2009) Optimizing therapeutic strategies in advanced bladder cancer: update on chemotherapy and the role of targeted agents. Crit Rev Oncol Hematol 69(3):211–222
7. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R et al (2010) Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. J Clin Oncol 28(11):1850–1855
8. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T et al (2009) Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 27(27):4454–4461
9. Boukovinas I, Androulakis N, Kentepozidis N et al (2011) Chemotherapy with gemcitabine, cisplatin, and docetaxel in the treatment for patients with muscle-invasive bladder cancer: a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Cancer Chemother Pharmacol 12(2):100–105
10. Guo J, Sheng X, Cui C et al (2011) Effect of recombinant human endostatin on antitumor efficacy of paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (TGP) chemotherapy in the treatment of advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol 29(Suppl 7):265
11. Hahn NM, Stadler WM, Zon RT et al (2011) Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04–75. J Clin Oncol 29(12):1525–1530
12. Hautmann RE, Gschwend JE, Petriconi RC et al (2006) Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. J Urol 176(2):486–492
13. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group et al (2011) International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 29(16):2171–2177
14. Maase von der H, Sengelov L, Roberts JT et al (2005) 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 23(21):4602–4608

15. Niegisch G, Fimmers R, Siener R et al (2011) Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Eur Urol* 60(5):1087–1096
16. Pagliaro L, Munsell M, Harris D et al (2011) Gemcitabine, paclitaxel, and doxorubicin for patients (pts) with urothelial carcinoma (UC) and renal insufficiency: Preliminary results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 29(Suppl 7):246
17. Paz-Ares L, Solsona E, Esteban E et al (2010) Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol* 28(Suppl):18
18. Scosyrev E, Ely BW, Messing EM et al (2011) Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study. *BJU Int* 108(5):693–699
19. Smith D, Grivas P, Daignault S et al (2011) A phase II trial of neoadjuvant ABI-007, carboplatin, and gemcitabine (ACG) in patients with locally advanced carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 29(Suppl 7):244
20. Sonpavde G, Galsky M, Chen G et al (2011) Meta-analysis of randomized trials comparing cisplatin versus carboplatin-based regimens for the first-line therapy of metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU). *J Clin Oncol* 29:2011
21. Sridhar S, Canil C, Mukherjee S et al (2011) Results of a phase II study of single-agent nab-paclitaxel in platinum-refractory second-line metastatic urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 29(Suppl 7):241
22. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S et al (2011) Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol* 29(25):3443–3449
23. Stadler W, Vaughn D, Sonpavde G et al (2011) Phase II study of single-agent volasertib (BI 6727) for second-line treatment of urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 29(Suppl 7):253
24. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M et al (2009) The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 55(4):815–825
25. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M et al (2011) Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Update of the EAU Guidelines. *Eur Urol* 59(6):1009–1018