

Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom

Update 2010

Dieser Artikel bietet eine Übersicht über die aktuellen Studien aus den Indikationsbereichen neoadjuvante und adjuvante systemische Chemotherapie des muskelinvasiven bzw. lokal fortgeschrittenen resektablen Harnblasenkarzinoms. Zusätzlich wird der Fokus auf die palliative systemische Chemotherapie des fortgeschrittenen metastasierten Urothelkarzinoms gelegt, unter Berücksichtigung aktueller Entwicklungen in der Target-Therapie.

Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen, operablen Blasenkarzinom

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten nach radikaler Zystektomie beim wandüberschreitenden Harnblasenkarzinom (pT₃-pT_{4a}) 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 [15].

Die Rolle der *adjuvanten Chemotherapie* beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom wurde im Rahmen einer erweiterten Metaanalyse des „Medical Research Councils“ in England untersucht. Die Ergebnisse basieren dabei auf den individuellen Daten von 491 Patienten. 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 ebenso signifikante Risikoreduktion von 25% [1]. Obwohl die Analyse nach 3 Jahren für die adjuvant behandelten Patienten einen absoluten Überlebensvorteil von knapp 9% nachweisen konnte, wurden alle Studien in der Metaanalyse aufgrund ihres unzulänglichen Studiendesigns und der mangelhaften statistischen Auswertungen kritisiert.

Zu dieser Thematik wurde auf dem Jahreskongress der „American Society of Clinical Oncology“ (ASCO) in Chicago 2010 eine adjuvante Phase-III-Studie vorgestellt: 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/m², Tag 1 und 8), Gemcitabin (1000 mg/m², Tag 1 und 8) und Cisplatin (70 mg/m², Tag 1) im 3-Wochen-Schema adjuvant behandelt. Die 5-Jahres-Überlebensrate als primärer 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 tumorspezifisches und progressionsfreies Überleben zeigten ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit für den Verumarm. In der Be-

handlungsgruppe imponierten Grad-3/4-Hämatotoxizitäten mit 41% Neutropenie, 8% febrile Neutropenie, 14% Thrombozytopenie und 5% Anämie. Nichthämatologische Grad-3/4-Toxizitäten waren in 14% Fatigue, 10% Haarausfall und 8% Vomitus. Ein Patient verstarb an Sepsis. Aufgrund der sehr langsamen Rekrutierung musste die Studie 2007 vorzeitig geschlossen werden, weswegen die Aussagekraft der Daten eingeschränkt ist [22].

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, konnten eine signifikant bessere 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 50% für die neoadjuvant vorbehandelte Gruppe gegenüber 45% für die Patienten mit alleiniger Zystektomie bzw. Strahlentherapie gezeigt werden (HR=0,86; p=0,003) [2].

Eine amerikanische multizentrische Phase-II-Studie untersuchte den neoadjuvanten Therapieansatz mit der Dreierkombination Paclitaxel, Carboplatin und Gemcitabin beim muskelinvasiven und lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom vor radikaler Zystektomie. In der ersten Gruppe wurden Patienten mit einem cT_{2/3}-Blasenkarzinom neoadjuvant mit 3 Zyklen Paclitaxel (200 mg/m², Tag 1), Carboplatin (AUC=5, Tag 1) und Gemcitabin (800 mg/m², Tag 1 und 8) behandelt. Die zweite Gruppe mit einem cT₄-Blasenkarzinom und/oder lymphknotenpositiven Status (cN+) erhielten insgesamt

Infobox 1

Kommentar

Alle bisher publizierten randomisierten Phase-III-Studien zur adjuvanten Chemotherapie nach radikaler Zystektomie bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Blasenkarzinom hatten entweder ein mangelhaftes Studiendesign oder statistische Fehlerquellen. Bisher konnte die Frage zur Effektivität der adjuvanten Chemotherapie nicht eindeutig geklärt werden. Allerdings unterstreichen die Überlebensdaten aus der aktuellen spanischen Studie (SOGUG 99/01), dass vorrangig Patienten mit positivem Lymphknotenbefall den größten Benefit aus der adjuvanten Chemotherapie ziehen können.

Die kürzlich auf dem ASCO 2010 publizierten Studiendaten zur adjuvanten Chemotherapie wurden bisher nicht in den EAU-Leitlinien berücksichtigt. Hingegen wurde in den EAU-Leitlinien der Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Blasenkarzinom mit dem Empfehlungsgrad A aufgenommen [26]: „Neoadjuvant cisplatin-containing combination chemotherapy should be considered in muscle-invasive bladder cancer, irrespective of definitive treatment.“

6 Zyklen. In der ersten cT₂/T₃-Blasenkarzinomgruppe konnte in 7 von insgesamt 22 auswertbaren Patienten eine komplette histopathologische Remission (pT₀) erreicht werden. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 18,8 (0,5–83,2) Monaten. Die Gruppe der lokal fortgeschrittenen Karzinome (cT₄ und/oder cN₊) zeigte, dass insgesamt 21 von 29 Patienten letztlich durch die neoadjuvante Chemotherapie für die Zystektomie geeignet waren. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 28,5 (1,5–77,6) Monate. Bezüglich der Nebenwirkungen überwogen Grad-3/4-Neutropenien, zusätzlich wurden während der Chemotherapie fünf Todesfälle verzeichnet ([25]; s. **Infobox 1**).

Erstlinienchemotherapie des metastasierten Blasenkarzinoms

Die Kombinationstherapie mit MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin) galt für über ein Jahrzehnt als Goldstandard in der systemischen Chemotherapie des Urothelkarzinoms. In der bislang einflussreichsten Phase-III-Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms wurde die Kombination Gemcitabin/Cisplatin vs. MVAC bei 405 metastasierten Blasenkarzinompatienten untersucht. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug für die Gemcitabin/Cisplatin-Gruppe 14,0 Monate und für den MVAC-Arm 15,2 Monate [28]. Auch wenn die Fallzahl dieser Studie lediglich für den Nachweis einer Überlegenheit in der Überlebenszeit von Gemcitabin/Cisplatin (GC) gegenüber MVAC ausgelegt war, haben die nahezu deckungsgleichen Überlebenskurven von jeweils über

200 Patienten zu einer allgemeinen Akzeptanz der GC-Kombinationstherapie als neuen Standard geführt, was v. a. auf die geringere Nebenwirkungsrate der Zweifachtherapie gegenüber MVAC zurückzuführen ist.

Aktuelle Publikationen favorisieren klassische Chemotherapeutika mit neuen Dosierungsschemata, dazu gehören die kontinuierliche Applikationsform über ein subkutanes Pumpsystem und die intensivierte Sequenztherapie. In einer aktuellen britischen, multizentrischen Phase-II-Studie wurde die kontinuierliche Gabe von 5-Fluorouracil (5-FU) mit 300 mg/m² pro 24 h über eine subkutane Minipumpe für 8 Wochen getestet. Es konnten 46 Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom nach 8 Wochen Chemotherapie ausgewertet werden. Die Gesamtansprechrate lag bei 17% und zusätzlich hatten 59% aller Patienten einen stabilen Krankheitsverlauf. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 1,9 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 6,5 Monaten. Die hämatologischen Toxizitäten waren zwar niedrig, jedoch imponierten nichthämatologische Grad-3/4-Toxizitäten mit Mukositis (6%), Diarrhö (6%), Übelkeit und Erbrechen (4,3%) sowie dem Hand-Fuß-Syndrom (4,3%; [16]).

Dosisintensive Sequenztherapien wurden bereits in den letzten Jahren als eine mögliche Option zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit diskutiert. In der Phase-II-Studie von Milowsky et al. [19] wurden 60 Patienten mit einem fortgeschrittenen Blasenkarzinom zunächst mit der Zweierkombination Doxorubicin (50 mg/m² Bolus i. v., Tag 1) und Gemci-

M.M. Heck · J.E. Gschwend · M. Retz

Chemotherapie beim Harnblasenkarzinom. Update 2010

Zusammenfassung

In diesem Beitrag werden aktuelle Studien zur neoadjuvanten und adjuvanten systemischen Chemotherapie des resektablen Harnblasenkarzinoms sowie zur systemischen Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms zusammengefasst. Neue, zielgerichtete molekulare Substanzen haben in den letzten Jahren einen neuen Stellenwert in der Behandlung des Blasenkarzinoms erhalten. Ein patientenorientiertes molekulares „Profiling“ wird in Zukunft eine zunehmende Rolle in der individuellen Therapieplanung spielen.

Schlüsselwörter

Harnblasenkarzinom · Chemotherapie · Target-Therapie · Urothelkarzinom

Update on chemotherapy for bladder cancer. Update 2010

Abstract

This review summarizes results of neoadjuvant and adjuvant trials for locally advanced bladder cancer as well as data on systemic chemotherapy for metastatic urothelial cancer. Increasing attention has been drawn to targeted cancer therapies in the treatment of urothelial cancer in recent years. In future, molecular profiling will play a major role as a means to tailor individual therapy.

Keywords

Bladder cancer · Chemotherapy · Targettherapy · Urothelial carcinoma

Infobox 2

Kommentar

Dosisintensivierte Chemotherapieschemata zeigen inadäquate hohe Toxizitätsraten und kompensieren nicht die statistisch marginale Überlebenszeitverlängerung. Kontinuierliche 5-FU-Dosisapplikationen über ein Pumpsystem zeigen in der Erstlinientherapie nur eine geringe antitumorale Aktivität. Insgesamt zeigen Alternativschemata mit Gemcitabin/Carboplatin oder M-CAVI im Vergleich zu Cisplatin-haltigen Schemata eine schlechtere Überlebensrate. Daher bleibt die Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bzw. MVAC nach wie vor die Standardtherapie.

tabin (2000 mg/m², Tag 1) im 2-Wochen-Intervall für 6 Zyklen behandelt, gefolgt von der Dreierkombination mit Paclitaxel (200 mg/m², Tag 1), Cisplatin (70 mg/m², Tag 1) und Ifosfamid (1500 mg/m², Tag 1–3) im 3-Wochen-Intervall für weitere 4 Zyklen. Die Gesamtansprechrate lag bei 73%, wobei 19 der 55 auswertbaren Patienten eine komplette Remission aufwiesen und 21 von 55 Patienten eine partielle Remission hatten. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 12,1 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 16,4 Monate. Die zunächst ermutigenden Ergebnisse wurden jedoch durch die Häufigkeit der Grad-3/4-Toxizitäten in Frage gestellt. Von den 60 eingeschlossenen Studienpatienten hatten 43 (68%) Patienten eine Grad-3/4-Neutropenie und 15 (25%) Tumorpatienten entwickelten febrile Neutropenien. Die Autoren bewerten den hohen Anteil an Grad-3/4-Toxizitäten eher kritisch und empfehlen die Sequenztherapie nicht als Erstlinientherapie des metastasierten Blasenkarzinoms [19].

Ähnliche Toxizitätsgrade wurden bereits in der Phase-III-Studie von der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC Protokoll 30987; [6]) beobachtet. Das EORTC-Protokoll randomisierte 627 fortgeschrittene Patienten in die zwei Behandlungsarme Gemcitabin/Cisplatin/Paclitaxel vs. Gemcitabin/Cisplatin mit dem Ziel einer Überlebenszeitverlängerung von 14 auf 18 Monate durch die Tripeltherapie. 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. Bezüglich der Nebenwirkungen überwogen die febrile Neutropenie (13% vs. 4%) und eine signifikante Thrombopenie mit Blutungen (12% vs. 7%) im Tripeltherapiearm.

Als alternative Chemokombination bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten wurde

auf dem ASCO 2010 eine randomisierte Phase-II/III-Studie mit Gemcitabin/Carboplatin (GC) vs. Methotrexat/Carboplatin/Vinblastin (M-CAVI) vorgestellt [9]. Es wurden 238 Patienten eingeschlossen, welche aufgrund von eingeschränkter Nierenfunktion und reduziertem Allgemeinzustand keine Chemotherapie mit Cisplatin erhalten konnten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit als primärem Endpunkt zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen. In der GC-Gruppe überlebten die Patienten im Median 9,3 Monate im Vergleich zu 8,1 Monate in der M-CAVI-Gruppe ($p=0,64$). Beim sekundären Endpunkt Gesamtansprechrate zeigte die GC-Gruppe mit 41,2% eine statistisch nichtsignifikante Überlegenheit gegenüber 30,3% in der M-CAVI-Gruppe ($p=0,08$). Die Nebenwirkungen waren nicht unerheblich: 2 Patienten verstarben in der GC-Gruppe und 4 Patienten in der M-CAVI-Gruppe aufgrund von Nebenwirkungen. Die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten waren im GC-Arm: 52,6% Neutropenie, 4,2% febrile Neutropenie, 48,3% Thrombozytopenie und 11,8% Infektionen. Im M-CAVI-Arm betrug die Rate 63,5% Neutropenie, 14,4% febrile Neutropenie, 19,4% Thrombozytopenie und 12,7% Infektionen (s. **Infobox 2**).

Zweitlinienchemotherapie des metastasierten Blasenkarzinoms

Zu dieser Thematik wurden bereits auf dem ASCO-Kongress in Chicago 2008 zwei wichtige Phase-III-Studien vorgestellt: In einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO AB 20/99) wurden Cisplatin-vorbehandelte, metastasierte Urothelkarzinompatienten entweder mit Gemcitabin/Paclitaxel als temporäre Applikation mit 6 Zyklen oder als Erhaltungstherapie bis zur Tumorprogression behandelt. Die Ran-

domisierung erfolgte entsprechend dem Schema A (3-Wochen-Schema: Gemcitabin 1000 mg/m², Tag 1 und 8; Paclitaxel 175 mg/m², Tag 1, Dauer 6 Zyklen) oder dem Schema B (2-Wochen-Schema: Gemcitabin 1250 mg/m², Tag 1; Paclitaxel 120 mg/m², Tag 2, Erhaltungstherapie bis zur Tumorprogression). Die mediane progressionsfreie Zeit lag bei Patienten mit temporärer Applikation (Schema A) bei 4 Monaten und bei Patienten mit Erhaltungstherapie (Schema B) bei 3,1 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 7,8 Monate für die Patientengruppe A und 8,0 Monate für die Patientengruppe B mit kontinuierlicher Chemotherapie.

Die Unterschiede zwischen der temporären und kontinuierlichen Applikation waren bezüglich der medianen progressionsfreien Überlebens- und Gesamtüberlebenszeit statistisch nichtsignifikant, so dass zusammenfassend die temporäre Chemotherapie mit 6 Zyklen Gemcitabin/Paclitaxel zu bevorzugen ist. In der Subgruppenanalyse konnten zwei Patientengruppen definiert werden, die insbesondere von der Zweitlinientherapie mit Gemcitabin/Paclitaxel profitieren: Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen und Patienten, die in der Erstlinientherapie mit Cisplatin-haltiger Chemotherapie eine dauerhafte Gesamtansprechrate zeigten [3].

Zwei japanische Studien konnten die Überlebensdaten der deutschen AUO-Studie bestätigen. In der japanischen Phase-II-Studie von Suyama et al. [27] wurden Cisplatin-vorbehandelte, metastasierte Blasenkarzinompatienten mit Paclitaxel (180 mg/m², Tag 1) und Gemcitabin (1000 mg/m², Tag 1, 8 und 15) in einem 4-Wochen-Zyklus behandelt. Die verabreichte mediane Zyklenzahl betrug 5 (1–15) Zyklen. Die Gesamtansprechrate der 30 auswertbaren Patienten betrug 33% und ein stabiler Krankheitsverlauf konnte in 40% aller Fälle beobachtet werden. Eine Subgruppenanalyse von Patienten mit Lebermetastasen oder Knochenmetastasen zeigte, dass die Gesamtansprechrate in beiden Gruppen nur bei 14% lag. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 11,3 Monate. Das Nebenwirkungsspektrum umfasste hämatologische Toxizitäten mit Grad-3/4-Neutropenien bei 15% aller

Patienten, hingegen waren nichthämato-logische Toxizitäten eher moderat.

In der zweiten japanischen Studie von Kanai et al. [17] wurde die gleiche Kombination gewählt, allerdings erfolgte eine Dosismodifikation mit Paclitaxel (150 mg/m², Tag 1) und Gemcitabin (2500 mg/m², Tag 1) in einem 2-Wochen-Zyklus. Es wurden ausschließlich MVAC-vorbehandelte Patienten (n=20) eingeschlossen. Bei einer medianen Zyklenzahl von 7,7 (2–20) Zyklen konnte eine Gesamtansprechrate von 30% erreicht werden. In der Subgruppenanalyse hatten Patienten mit Knochenmetastasen die geringste Ansprechrate von nur 11%. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit 11,5 Monaten im Vergleich zu der ersten oben genannten japanischen Studie mit 11,3 Monaten nahezu deckungsgleich. Den größten Benefit zeigten Patienten, die bereits zuvor eine anhaltende Ansprechrate in der Erstlinientherapie mit MVAC hatten. Hervorzuheben sind Grad-3/4-Neutropenien in 30% aller untersuchten Patienten. Hingegen waren nichthämato-logische Toxizitäten moderat.

In einer europäischen multizentrischen Phase-III-Studie wurde das neue semisynthetisch hergestellte Vincaalkaloid Vinflunine eingesetzt. Vinflunine blockieren die Tubulinaggregation im Spindelzellsystem, sie hemmen die Zellteilung in der G₂/M-Phase und induzieren letztlich den programmierten Zelltod. Im Vergleich zu den klassischen Vincaalkaloiden Vinorelbine und Vincristine ist Vinflunine gut nierenverträglich und kann auch bei einer Kreatininclearance von <60 ml/min eingesetzt werden [5]. In einer ein-armigen Phase-II-Studie wurde Vinflunine als Zweitlinientherapie bei 57 Cisplatin-vorbehandelten Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom getestet. Bei 49% aller Patienten konnte eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs beobachtet werden [7].

Aufbauend auf diesen Daten wurde eine europäische, multizentrische und randomisierte Phase-III-Studie initiiert. Untersucht wurde die Wirksamkeit von Vinflunine plus maximaler Supportivtherapie (BSC, „best supportive care“) vs. maximaler Supportivtherapie bei Cisplatin-vorbehandelten, metastasierten Blasenkarzinompatienten. Insgesamt wur-

den 370 Cisplatin-vorbehandelte Blasen-tumorpatienten in einem 2:1-Verhältnis (n=253, Vinflunine plus BSC; n=117, BSC alleine) randomisiert. In der Patientengruppe mit Vinflunine plus BSC im-ponierten Grad-3/4-Toxizitäten mit 50% Neutropenie und 6% febriler Neutropenie. Nichthämato-logische Grad-3/4-Toxi-zitäten waren das Fatigue-Syndrom (19%) und die Obstipation (16%). Die Gruppe mit Vinflunine plus BSC zeigte eine medi-ane Gesamtüberlebenszeit von 6,9 Mona-ten und die Placebogruppe mit BSC allei-ne lag bei 4,6 Monaten. Die Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 2,3 Monaten im Verumarm war allerdings statistisch nicht signifikant (p=0,28). Re-trospektiv erfüllten jedoch 13 Patienten nicht die Einschlusskriterien, da sie un-ter Cisplatin keine klinische Progression aufwiesen. Eine erneute statistische Aus-wertung mit Ausschluss der 13 Blasen-tumorpatienten ergab nun eine medi-ane Gesamtüberlebenszeit von 6,9 Mona-ten für die Vinflunine plus BSC-Gruppe und 4,3 Monate für die BSC-Gruppe al-leine. Die Differenz von 2,6 Monaten war nun statistisch signifikant (p=0,04; [21]). Auf dem ASCO-Kongress 2008 wurde die Studie wegen den hohen Grad-3/4-Toxizi-täten mit 50% Neutropenie und 16% Obs-tipation kritisiert, zumal es sich um eine Zweitlinientherapie im palliativen Ansatz handelt. Vinflunin (Javlor®) hat von der EMA („European Medicines Agency“) im Herbst 2009 die Zulassung in der Zweit-linientherapie des Cisplatin-vorbehandel-ten und metastasierten Urothelkarzinoms erhalten (s. **Infobox 3, 4**).

Neue Target-Therapeutika in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms

Tumorzellen haben die Eigenschaften sich unabhängig von wachstumshemmenden Signalen zu teilen, den programmierten Zelltod (Apoptose) zu umgehen, die Neoangiogenese zu unterhalten, Gewebe zu infiltrieren und in periphere Organe zu metastasieren. Während konventionelle Chemotherapien als relativ unspezifische Zellgifte sowohl Tumorzellen als auch normale, gesunde Zellen schädigen, werden in der modernen Target-Therapie gezielt molekulare Signalkaskaden blo-

Infobox 3

Kommentar I

Bei der Indikation zur Zweitlinientherapie sollten zuvor mehrere Risikofaktoren der Blasen-tumorpatienten berücksichtigt werden, welche die Ansprechrate und -dauer entscheidend beeinflussen könnten:

- der Nachweis von viszeralen Metastasen,
- der Allgemeinzustand des Patienten (ECOG) und
- die Ansprechdauer in der Erstlinienchemotherapie.

Infobox 4

Kommentar II

In der randomisierten Phase-III-Studie hat Vinflunine im Vergleich zu der Placebogruppe eine statistisch signifikante mediane Überlebenszeitverlängerung von 2,6 Monaten gezeigt. In zukünftigen Studien sollte aber Vinflunine als Standardarm eingesetzt werden und gegen neue Substanzen 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.

ckiert, die spezifisch den Tumorprogress fördern. In den letzten Jahren wurden eine Reihe von neuen Substanzen („small molecules“) bzw. humanisierte Antikörper entwickelt, die gezielt in die Signalkaskade von Tumorzellen bzw. im Rahmen der Tumorangiogenese auch in die Signalübertragung von Endothelien und Perizyten eingreifen können. Basis der Therapie ist die Unterbrechung der Phosphorylierungskaskade in der Zelle an den Kinasen, was zu einer Verhinderung der Signaltransduktion und letztlich zur Inhibierung der Zellproliferation und Angiogenese führt. Es werden drei Hauptgruppen an Target-Therapeutika unterschieden (**Tab. 1**):

1. Tyrosinkinase-Rezeptor-Inhibitoren,
2. mTOR-Inhibitoren,
3. VEGF-Antikörper.

Sunitinib

Sunitinib (Sutent®) ist ein Multikinase-inhibitor und hemmt via Raf/MEK/ERK-Signalweg die Tumorzellproliferation und die Angiogenese durch die Hemmung der Rezeptortyrosinkinasen VEGFR 1–3, PDGFR α und β, Kit und FLT3. Eine monozentrische Phase-II-Studie aus dem

Tab. 1 Angriffspunkte der Target-Therapeutika. (Mod. aus Retz u. Gschwend [23])

Substanzen	Angriffspunkte
Sunitinib	Tyrosinkinaserzeptor: VEGFR 1–3, PDGFR α und β , c-Kit, FLT3
Sorafenib	Tyrosinkinaserzeptor: VEGFR 2 und 3, PDGFR β , c-Kit, FLT3 Signalweg: RAF
Pazopanib	Tyrosinkinaserzeptor: VEGFR 1–3, PDGFR α und β , c-Kit
Bevacizumab	Wachstumsfaktor: VEGF
Temsirolimus, Everolimus	Signalweg: mTOR

„Memorial Sloan-Kettering Cancer Center“ untersuchte Sunitinib bei metastasierten Blasen-tumorpatienten, die unter der Standardchemotherapie einen Progress zeigten. Bereits in einer früheren Phase-II-Studie wurde Sunitinib mit der klassischen Dosierung 50 mg/Tag für 4 Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause, eingesetzt. Allerdings zeigten Blasen-tumorpatienten unter der Standarddosierung nur eine geringe Ansprechrate bei hoher Toxizität [11]. In der aktuellen Studie wurde daher eine Dosismodifikation vorgenommen und ein kontinuierliches, aber dosisreduziertes Schema mit 37,5 mg/Tag gewählt:

Insgesamt wurden 31 Patienten in die Phase-II-Studie eingeschlossen, davon zeigten sich bei 25 Patienten viszerale Metastasen und bei 6 Patienten ausschließlich Lymphknotenmetastasen. Als primärer Endpunkt wurde die Ansprechrate nach RECIST gewählt und als sekundärer Endpunkt das Toxizitätsspektrum. Insgesamt konnten 26 von 31 Patienten ausgewertet werden. Aufgrund von Grad-3/4-Toxizitäten hatten 2 Patienten die Studie vorzeitig beendet. Nur ein Studienpatient von 26 Patienten zeigte ein partielles Ansprechen (PR), 12 Patienten einen stabilen Krankheitsverlauf (SD) und 12 Patienten entwickelten einen Progress. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 2 Monate und die mediane Gesamtüberlebenszeit 7 Monate. Typische Grad-3/4-Toxizitäten waren das Fatigue-Syndrom (n=4), Hand-Fuß-Syndrom (n=2), arterielle Hypertonie (n=2), Mukositis (n=2), Thrombosen (n=2), Hämorrhagien (n=2), Anorexie (n=1), Diarrhö (n=1) und Emesis (n=1). Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Monotherapie mit Sunitinib in der Zweitlinienbehandlung nicht geeignet sei [12].

Auf dem diesjährigen ASCO wurden vorläufige Daten von 15 Patienten zu einer Kombination von Sunitinib mit Gem-

citabin/Cisplatin in der Erstlinientherapie veröffentlicht. Die Patienten erhielten bis zu 6 Zyklen Gemcitabin 1000 mg/m² i. v. (Tag 1 und 8), Cisplatin 70 mg/m² i. v. (Tag 1) und Sunitinib 37,5 mg p. o. (Tag 1–14) im 3-Wochen-Schema. Die Gesamtansprechrate betrug 46,7%. Allerdings imponierten insgesamt hohe Grad-3/4-Toxizitäten, so dass die Studienmedikation mit Sunitinib vorzeitig beendet wurde. Hämatologische Grad-3/4-Toxizitäten waren Neutropenie (80%), Thrombozytopenie (60%), Anämie (20%) und Leukozytopenie (13%). Bei den nichthämatologischen Grad-3/4-Toxizitäten imponierten ein Herzinfarkt sowie ein sepsisbedingter Todesfall. Insgesamt beendeten 5 Patienten vorzeitig die Studie aufgrund von Nebenwirkungen. Inzwischen wurde die Studie mit einem modifizierten Dosischema wieder geöffnet [13].

Sorafenib

Sorafenib (Nexavar®) hemmt die Tyrosinkinaserzeptoren VEGFR 2/3, PDGFR β , Kit und FLT3 und zusätzlich interferiert es direkt mit der Kinase RAF. In der amerikanischen Phase-II-Studie der „Eastern Cooperative Oncology Group“ wurde bei 27 Patienten mit einem progredient fortgeschrittenen Urothelkarzinom eine Zweitlinienbehandlung mit der Substanz Sorafenib (2×400 mg/Tag) nach Cisplatin-haltiger Chemotherapie durchgeführt. Typische Grad-3-Toxizitäten waren das Hand-Fuß-Syndrom (n=5) und das Fatigue-Syndrom (n=5). Zusätzlich entwickelten 2 Patienten Grad-4-Lungenembolien. Bei keinem Patienten zeigte sich ein Therapieansprechen. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 6,8 Monate [10].

In einer aktuell beim ASCO 2010 veröffentlichten Phase-II-Studie erhielten Patienten in der Erstlinientherapie randomisiert Sorafenib oder Placebo in Kombina-

tion mit Gemcitabin und Cisplatin. Grad-3/4-Toxizitäten waren in beiden Gruppen vergleichbar mit 43% im Placeboarm und 49% im Verumarm. Die Kombination mit Sorafenib führte lediglich bei den nichthämatologischen Grad-3/4-Toxizitäten zu zusätzlichen Nebenwirkungen wie Diarrhö, Dyspnoe, kardiale Dysfunktion sowie einer Hirnblutung. Ansprechraten für die Kombinationstherapie liegen derzeit noch nicht vor [18].

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der Immunglobuline (IgG1) und ein Angiogenesehemmer. Er bindet an den Angiogenesewachstumsfaktor VEGF („vascular endothelial growth factor“), blockiert dadurch die Aktivität des VEGF-Rezeptors und hemmt letztlich das Gefäßwachstum innerhalb solider Tumore. Auf dem ASCO 2010 wurden aktualisierte Daten einer amerikanischen, multizentrischen Phase-II-Studie vorgestellt, die Bevacizumab mit der klassischen Chemotherapie Gemcitabin/Cisplatin kombinierten. Insgesamt wurden 43 metastasierte Urothelkarzinompatienten mit der Kombination aus Cisplatin (70 mg/m², Tag 1), Gemcitabin (1000–1250 mg/m², Tag 1 und 8) und Bevacizumab (15 mg/kgKG, Tag 1) behandelt. Die Gesamtansprechrate betrug 72% und 16% aller Studienpatienten hatten einen stabilen Krankheitsverlauf. Allerdings war die Toxizitätsrate nicht unerheblich: 3 Patienten verstarben an Hirnblutung, plötzlichem Herztod und Aortendissektion. Weitere nichthämatologische Grad-3/4-Toxizitäten waren mit 21% tiefe Bein-Venen-Thrombosen und Lungenembolien. Die hämatologischen Grad-3/4-Toxizitäten imponierten mit 35% Neutropenie, 2% febrile Neutropenie, 12% Thrombozytopenie und 12% Anämie [14].

Lapatinib

Lapatinib (Tyverb®) ist ein neuer dualer Tyrosinkinaseinhibitor der Wachstumsrezeptoren EGFR („epidermal growth factor receptor“) und HER-2/neu („human epidermal growth factor receptor 2“). Ursprünglich wurde die Substanz zur Be-

handlung von Patientinnen mit HER2/neu-positivem Mammakarzinom eingesetzt. Aufgrund seiner geringen Molekülgröße passiert Lapatinib im Gegensatz zu anderen Zytostatika die Blut-Hirn-Schranke und kann daher auch bei Patienten mit zerebralen Metastasen eingesetzt werden. Lapatinib wird kontinuierlich oral in einer Dosierung von 1250 mg/Tag gegeben. Experimentelle Studien zeigten, dass Urothelkarzinome mit zunehmender Entdifferenzierung eine Überexpression der Wachstumsrezeptoren EGFR und HER2/neu besitzen [8].

In einer deutschen multizentrischen Phase-II-Studie wurde bei 59 Patienten mit einem progredient fortgeschrittenen Urothelkarzinom eine Zweitlinienbehandlung mit der Substanz Lapatinib (1250 mg/Tag) nach Cisplatin-haltiger Chemotherapie durchgeführt [29]. Die Gesamtansprechrate der 34 auswertbaren Patienten betrug 1,7% und ein stabiler Krankheitsverlauf konnte in 31% aller Fälle beobachtet werden. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 8,6 Wochen und die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei 17,9 Wochen. In der Subgruppenanalyse zeigten ausschließlich Blasenmorphepatienten mit hoher EGFR-Überexpression einen statistisch signifikanten Benefit in der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,0001$). Das Nebenwirkungsspektrum war moderat. Typische Grad-3/4-Toxizitäten waren Erbrechen (7%), Diarrhö (3%), Dehydrierung (3%) und die Hyponatriämie (3%). Zusammenfassend bemängelten die Autoren die ungenügende Patientenauswahl, denn die Daten zeigten, dass nur Tumorphepatienten mit einer hohen EGFR-Überexpression von der Lapatinib-Therapie profitieren können [29].

Planitimumab

Planitimumab (Vectibix®) ist ein spezifischer Antikörper gegen den EGF-Rezeptor. In einer multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO AB 34/09 – PURO) wird gegenwärtig die Wirksamkeit der Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Panitimumab vs. der klassischen Kombination Gemcitabin plus Cisplatin beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothel-

karzinom bestimmt. Experimentelle Vorarbeiten zeigten, dass ausschließlich Urothelkarzinompatienten mit immunhistochemischer EGFR-Überexpression und zugleich einem molekularen HRAS-Wildtypstatus von der Panitimumab-Therapie profitieren können. Pro Behandlungsarm werden 62 Patienten mit einem Wildtyp-HRAS-Status randomisiert. Neben der klassischen Chemotherapie mit Gemcitabin (1250 mg/m², Tag 1 and 8) und Cisplatin (70 mg/m², Tag 2) im 3-Wochen-Intervall wird im Verumarm zusätzlich Panitimumab (9 mg/kgKG, Tag 1) alle 3 Wochen verabreicht. Als primären Endpunkt wurde die progressionsfreie Überlebensrate nach 12 Monaten gewählt.

Everolimus

Everolimus (RAD001 bzw. Afinitor®) bildet einen spezifischen Komplex mit der Kinase mTOR („mammalian target of Rapamycin“) und blockiert dadurch die PI3 K/AKT/mTOR-Signalkaskade, was letztlich zur Inhibierung der Zellproliferation und Angiogenese führt. Everolimus wird in einer täglichen oralen Dosierung von 10 mg gegeben. Immunhistologische Untersuchungen von Tissue-Microarrays mit muskelinvasiven Urothelkarzinomen zeigten eine signifikant erhöhte Expression von mTOR-Targets: dazu gehören die Kinasen p-S6 und p-4E BP1. Eine Hochregulation der PI3K/AKT/mTOR-Signalkaskade im invasiven Urothelkarzinom bildet die Rationale für eine Target-Therapie mit mTOR-Inhibitoren [20].

Beim diesjährigen ASCO-Kongress wurden vorläufige Daten einer einarmigen Phase-II-Studie mit Everolimus in der Zweitlinientherapie getestet. Bei moderaten Nebenwirkungsraten zeigte sich eine nur geringe Ansprechrate auf eine Monogabe mit Everolimus: 3 von 17 Patienten hatten nach 8 Wochen einen stabilen Krankheitsverlauf. Dieser Status konnte bei einem der 3 Patienten für 234 Tage lang aufrecht erhalten werden [24].

In verschiedenen Phase-I/II-Studien wurde beim metastasierten Mammakarzinom die Kombination aus Everolimus plus Paclitaxel bereits getestet. Die ersten Ergebnisse zeigten einen synergistischen Therapieeffekt bei moderatem Ne-

Infobox 5

Kommentar

Nach den aktuellen Daten scheint die Kombination aus klassischen Zytostatika plus Target-Therapeutika im Vergleich zur Target-Monotherapie sinnvoller zu sein. Allerdings weisen Kombinationen aus klassischer Chemotherapie und Target-Therapeutika mit den etablierten Konzentrationen eine erhöhte Toxizität auf, so dass neue Dosismodifikationen erforderlich sind.

benwirkungsprofil [4]. Auf der Grundlage der ersten klinischen Studiendaten initiierte die Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie im Herbst 2009 eine prospektiv einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Testung der Wirksamkeit von RAD001 plus Paclitaxel in der Zweitlinientherapie des Cisplatin-vorbehandelten und metastasierten Harnblasenkarzinoms (AUO AB-09; s. Infobox 5).

Fazit für die Praxis

Der Einsatz von Target-Therapeutika verspricht neue Möglichkeiten in der systemischen Chemotherapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms. Der stetige Zuwachs neuer Substanzen und das heterogene Ansprechen machen es jedoch auch schwieriger, jedem Patienten die für ihn bestmögliche Therapie unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen zuzuführen. Die Identifizierung individueller molekularer Prognosefaktoren und Tumorcharakteristika gewinnt dabei in aktuellen Studien zunehmend an Bedeutung. Weiterhin ist es wichtig, geeignete Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom in geprüfte und empfohlene Studienprotokolle unter Berücksichtigung der „Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis“ einzubringen (Tab. 2). Weitere Details bzw. Kontaktinformationen unter <http://www.auo-online.de> einsehbar.

Korrespondenzadresse

PD Dr. M. Retz

Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Straße 22, 81675 München
margitta.retz@lrz.tum.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Dr. med. Heck war als Referent für die Firma Astellas tätig. PD Dr.

Tab. 2 Aktuelle Studien der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)

Studiencode	Studientitel	Status
AUO AB 34/09	Multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin + Cisplatin und dem EGFR-Antikörper Panitumumab vs. Gemcitabin + Cisplatin in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms mit HRAS-Wildtypstatus – PURO	Studie aktiv
AUO AB-35/09	Multizentrische, einarmige Phase-II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit von Everolimus (RAD001) + Paclitaxel in der Zweitlinientherapie des Cisplatin-vorbehandelten und metastasierten Urothelkarzinoms	Studie aktiv
AUO AB 25/02	Prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich einer ausgedehnten mit einer eingeschränkten pelvinen Lymphadenektomie bei der operativen Therapie des Harnblasenkarzinoms	Studie abgeschlossen, Ergebnisse in Auswertung
AUO AB 31/05	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin + Cisplatin und Sorafenib (BAY 43–9006) vs. Gemcitabin + Cisplatin und Placebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms – SUSE	Studie abgeschlossen, Ergebnisse in Auswertung
AUO AB 33/07	Multizentrische, einarmige Phase-II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit von AZD4877 (Spindelzellgift) in der Zweitlinientherapie des Cisplatin-vorbehandelten und metastasierten Urothelkarzinoms	Studie abgeschlossen, Ergebnisse in Auswertung
AUO/ARO AB 36/09	Prospektiv randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich der präoperativen Radiochemotherapie gefolgt von Zystektomie vs. Zystektomie alleine beim lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom	Studie ab Herbst 2010

med. Retz ist als Referent für die Firma GSK, Sanofi-Aventis, Astellas und Pierre Fabre tätig. Prof. Dr. med. J. Gschwend ist als Referent für die Firma Novartis, Bayer, Pfizer und GSK tätig.

Literatur

- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration (2005) Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 48:189–202
- Advanced Bladder Cancer (ABC) 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* 48:202–206
- Albers P, Park SJ, Niegisch G et al (2010) Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine/paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short term versus prolonged treatment [German Association of Urologic Oncology (AUO) Trial AB 20/99]. *Ann Oncol* (in press)
- André F, Campane M, Hurvitz S et al (2008) Multicenter phase I clinical trial of daily and weekly RAD001 in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer with prior resistance to trastuzumab. *J Clin Oncol* 26(Suppl 20):1003
- Bachner M, De Santis M (2008) Vinflunine in the treatment of bladder cancer. *Ther Clin Risk Manag* 4:1243–1253
- Bellmunt J, Albiol S, Suarez C et al (2009) Optimizing therapeutic strategies in advanced bladder cancer: update on chemotherapy and the role of targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 69:211–222
- Bellmunt J, Delgado FM, George C et al (2008) Clinical activity of vinflunine in transitional cell carcinoma of the urothelium and other solid tumors. *Semin Oncol* 35(Suppl 3):34–43
- Black PC, Dinney CP (2008) Growth factors and receptors as prognostic markers in urothelial carcinoma. *Curr Urol Rep* 9:55–61
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al (2010) Randomized phase II/III trial comparing gemcitabine/carboplatin (GC) and methotrexate/carboplatin/vinblastine (M-CAVI) in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC) unfit for cisplatin-based chemotherapy (CHT): Phase III results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 28(Suppl 15):4541
- Dreicer R, Li H, Stein M et al (2009) Phase 2 trial of sorafenib in patients with advanced urothelial cancer: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 115:4090–4095
- Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR et al (2007) Phase II study of sunitinib in patients (pts) with relapsed or refractory urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 25(Suppl 20):5080
- Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR et al (2009) A phase II study of sunitinib on a continuous dosing schedule in patients (pts) with relapsed or refractory urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* (Suppl 15):5072
- Galsky MD (2010) Phase II study of gemcitabine, cisplatin, and sunitinib in patients with advanced urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 28(Suppl 15):4573
- Hahn NM (2010) Mature results from Hoosier Oncology Group GU04–75 phase II trial of cisplatin (C), gemcitabine (G), and bevacizumab (B) as first-line chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 28(Suppl 15):4541
- 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* 176:486–492
- Highley MS (2009) A phase II trial of continuous 5-fluorouracil in recurrent or metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Clin Oncol* 21:394–400
- Kanai K, Kikuchi E, Ohigashi T et al (2008) Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 13:510–514
- Krege S, Rexer H, vom Dorp F et al (2010) Gemcitabine and cisplatin with or without sorafenib in urothelial carcinoma (AUO-AB 31/05). *J Clin Oncol* 28(Suppl 15):4574
- Milowsky MI, Nanus DM, Maluf FC et al (2009) Final results of sequential doxorubicin plus gemcitabine and ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Clin Oncol* 27:4062–4067
- Milowsky MI, Gallagher DJ (2008) HIF and mTOR pathways in invasive urothelial carcinoma: A study with potential therapeutic implications. *Genitourinary Cancers Symposium*, Nr 292
- Molins J, von der Maase H, Theodore C et al (2008) Randomised phase III trial of vinflunine (V) plus best supportive care (B) vs B alone as 2nd line therapy after a platinum-containing regimen in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU). *J Clin Oncol* 26(Suppl 20):5028
- Paz-Ares LG, 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):4518
- Retz M, Gschwend J (2009) *Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Seront E, Rottey S, Sautois B et al (2010) single arm, multicenter, phase II trial of everolimus as monotherapy in the palliative treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma after failure of platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 28(Suppl):15087
- Smith DC, Mackler NJ, Dunn RL et al (2008) Phase II trial of paclitaxel, carboplatin and gemcitabine in patients with locally advanced carcinoma of the bladder. *J Urol* 180:2384–2388
- Stenzl A, Cowan NC, De Santis M et al (2009) The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 55:815–825
- Suyama T, Ueda T, Fukasawa S et al (2009) Combination of gemcitabine and paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 39:244–250
- Maase H von der, Hansen SW, 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* 23:4602–4608
- Wülfing C, Machiels J, Richel D et al (2009) A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer* 115:2881–2890