

Mesane tümörlerinde neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi

Dr. Sümer Baltacı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ABSTRACT

Radical cystectomy remains the standard treatment for patients with muscle-invasive bladder cancer. Although surgery achieves excellent local control, almost 50% of patients have a relapse and progression to systemic disease. Failure to cure is often due to the presence of occult metastases beyond the margins of local therapy, indicating a need for eradication of micrometastatic disease with systemic treatment. Cisplatin based combined chemotherapy regimens have been considered as appropriate regimens in the peri-operative setting. Large randomized studies with a prolonged follow-up have been able to confirm a modest survival benefit with neoadjuvant therapy. A recent meta-analysis concluded that neoadjuvant chemotherapy provides a significant survival advantage. Concerning adjuvant chemotherapy, although trials appeared to show a difference in favor of adjuvant chemotherapy, serious methodological problems were found. Major deficiencies were found in sample size, statistical analyses and reporting of results. A multi-center randomized, controlled trial is currently ongoing, in order to elucidate the role of adjuvant chemotherapy administration.

ÖZET

İnvaziv mesane tümörünün günümüzdeki standart tedavisi radikal sistektomidir. Cerrahi, mükemmel lokal kontrol sağlasa da, hastaların yaklaşık %50'sinde nüks ve sistemik hastalığa progresyon görülür. Tedavi başarısızlığı, genellikle lokal tedavi alanı dışındaki gizli metastazlara bağlı olup, bu da sistemik tedavi ile mikrometastatik hastalığın yok edilmesi gerekliliğine işaret eder. Bu amaçla, sisplatin bazlı kombine kemoterapi rejimleri, per-operatif süreçte kullanılacak rejimler olarak düşünülmüştür. Uzun takip süreli, geniş hasta sayılı, randomize çalışmalar; neoadjuvan kemoterapi ile orta derecede sağkalım avantajı elde edildiğini göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, neoadjuvan kemoterapinin anlamlı sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir. Adjuvan kemoterapiyle ilgili olarak; her ne kadar çalışmalar adjuvan kemoterapinin avantajlı olduğunu gösteriyorsa da, bu çalışmalarda ciddi metod hataları vardır. Çalışmalardaki hasta sayıları, istatistiksel analizler ve bulguların verilme şekli ile ilgili ciddi eksiklikler bulunmaktadır. Adjuvan kemoterapinin rolünü aydınlatmak için başlatılan, çok merkezli, randomize ve kontrollü çalışma halen devam etmektedir.

İnvaziv mesane tümörünün günümüzdeki standart tedavisi radikal sistektomidir. Ancak sistektomi sonrası tümör nüksleri görülebilir ve bu nükslerin çoğu uzak metastaz şeklinde, az bir kısmı ise pelvik nüks şeklinde karşımıza çıkar. Nüks gösterenlerin çoğunluğu da mesane kanseri nedeniyle ölürlür. Modern sistektomi serilerine baktığımızda mesane kas tabakasına sınırlı pT2a-b, N0 olgularda 5 ve 10 yıllık sağkalımın, sırasıyla %87-89 ve %76-78 gibi oldukça iyi düzeylerde olduğunu görüyoruz (1, 2). Ancak lokal ileri evre hastalıkta bu yüksek oranları sadece sistektomi ile yakalamak mümkün olmuyor. Yine güncel serilerde pT3b-pT4 olgularda 5 yıllık sağkalımın %26-44, N1-N4 hastalıkta ise %13-35 düzeyinde olduğunu görüyoruz (1-3). Sistektomi sonrası lokal ya da uzak nükslere bağlı olarak hastaların kaybedilmesi nedeniyle, pre-operatif (neoadjuvan) ve postoperatif (adjuvan) sistemik kemoterapiler, sistektomiyle birlikte kullanılacak tedavi şekilleri olarak düşünülmüştür. Yeni çalışmalar neoadjuvan kemoterapinin (NAKT), sistektomi ile potansiyel kür sağlanabilecek hastalarda, sağkalımı uzattığını göstermiştir (4,5). Bu cesaret verici sonuçlar, radikal sistektomi sonrası dönemde uygulanan adjuvan kemoterapinin (ADKT) sağkalımı artırabileceğini düşündürmüştür. Bu derlemede, mesanenin kasa invaziv değişici epitel kanseri olan olgularında, sistektomi ile birlikte uygulanan NAKT ve ADKT hakkında güncel bilgiler aktarılmaya çalışılacaktır.

Mesane tümörlerinde kemoterapi gelişimine kısaca bakacak olursak, bu konuda sisplatinin ana köşe taşı olduğunu görürüz. 1979'da sisplatinin mesane tümörlerinde tek başına etkin olduğu gösterildikten sonra, yapılan randomize çalışmalarda sisplatin, metotreksat ve vinblastin (CMV) ve metotreksat, vinblastin, adriamisin ve sisplatin (MVAC) kombinasyonlarının daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür (6-8). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, gemcitabin, sisplatin (GC) kombinasyonunun MVAC ile benzer objektif cevap ve sağkalım oranları sağladığı, daha az toksik olduğu ve güncel, geçerli bir rejim olduğu gösterilmiştir (9).

Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT)

NAKT vermenin rasyoneli, radyolojik görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen mikrometastazların, o aşamada yok edilmesi ile sağkalımın artırılmasına dayanır.

NAKT'nin potansiyel avantajları; tümör evresini küçülterek cerrahi sınırı negatifleştirmek, mikrometastazları yok etmek, tümörün kemosenesitivitiesini invivo test etmektir. Ayrıca bu kemoterapi preoperatif uygulandığı için daha iyi tolere edilir (10-12). **NAKT'nin dezavantajları** ise; mesane tümörünün klinik evrelemedeki hatalar (%20-30)

Tablo1. Neoadjuvan kemoterapi ile ilgili bazı randomize çalışmalar

Çalışma Grubu	Hasta Sayısı	Ortanca Takip (Ay)	NAKT Kolu	Standart Kol	Sağkalım
EORTC/MRC (5)	976	78	CMV	Sistektomi veya radyoterapi	%5.5'lik NAKT lehine avantaj (p=0.048)
SWOG Intergroup (4)	317	85.2	MVAC	Sistektomi	NAKT lehine sınırlı avantaj (p=0.06)
GUONE (17)	206		MVAC	Sistektomi	Fark yok
Nordic 1 (14)	325	60	Sisplatin+ doksorubisin	Radyoterapi + sistektomi	T3-T4 hastalarda %15'lik NAKT lehine avantaj (p=0.03)
Nordic 2 (15)	316	40.8	Sisplatin + metotreksat	Sistektomi	Fark yok

nedeniyle bazı hastaların gereksiz yere NAKT almaları ve bu tedavinin toksisitetlerine maruz kalmaları, definitif tedavi olan sistektominin gecikmesidir. Kemoterapi süresince sistektomi gecikeceği için, kemoterapiye cevap vermeyen hastalarda, bu gecikme bir dezavantaj olabilir (10-12). NAKT'nin toksisitesi açısından bakıldığında iki büyük randomize çalışmadan EORTC/MRC çalışmasında CMV'ye bağlı %1 mortalite olurken, South West Oncology Group (SWOG) çalışmasında M-VAC'a bağlı hiç ölüm oluşmamıştır (4, 5).

“NAKT'nin potansiyel avantajları; tümör evresini küçülterek cerrahi sınırı negatifleştirmek, mikrometastazları yok etmek, tümörün kemosenitivitesini in vivo test etmektir. Ayrıca bu kemoterapi preoperatif uygulandığı için daha iyi tolere edilir (10-12). NAKT'nin dezavantajları ise; mesane tümörünün klinik evrelemedeki hatalar (%20-30) nedeniyle bazı hastaların gereksiz yere NAKT almaları ve bu tedavinin toksisitetlerine maruz kalmaları, definitif tedavi olan sistektominin gecikmesidir.”

Randomize NAKT Çalışmaları

İnvaziv mesane tümöründe tedavi alternatifleri olan sistektomi veya radyoterapi-den önce uygulanacak kemoterapinin, sağkalımı artırıp artırmadığını göstermek için randomize çalışmalar yapılmıştır. Teorik olarak NAKT'nin avantajı varsa, bu avantaj lokal tedavi yöntemi ister radyoterapi ister sistektomi olsun gerçekleşecektir. İlk çalışmalarda tek ajan cisplatinle NAKT uygulanmış, sonraki çalışmalarda daha etkin olan kombine kemoterapiler NAKT için tercih edilmiştir.

Çoğu NAKT çalışması sağkalım açısından ya çok az avantajlı bulunmuş ya da hiç avantajlı bulunmamıştır. Ancak bu çalışmaların çoğunda istatistikî anlamlı farkı gösterecek yeterli sayıda hasta bulunmamaktadır. Öte yandan sayıca nispeten yüksek iki çalışmada (4, 5) NAKT lehine az da olsa avantajlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu randomize çalışmalardan bazıları Tablo 1'de görülmektedir.

Randomize çalışmalar içerisinde literatürdeki en büyük hasta sayılı çalışma EORTC/MRC'nin yaptığı (MRC BA06 / EORTC 30894) çalışmadır (5). Bu çalışmada, klinik T2-4 hastalarda, 3 kür CMV NAKT'si sonrası sistektomi ya da radyoterapi ile, sadece sistektomi veya radyoterapi karşılaştırılmıştır. 20 ülkedeki, 106 üroloji bölümünden, 5.5 yılda toplam 976 invaziv mesane tümürlü hasta bu çalışmaya konulmuştur. 7.4 yıllık takipte NAKT kolu lehine %5.5'luk sağkalım avantajı bildirilmiştir (p=0.048) (5). 5 yıllık sağkalım oranları %50'ye %44, 8 yıllık sağkalım oranları ise %43'e %37 olup NAKT kolu lehinedir.

Bir diğer randomize çalışma SWOG'un (8710, intergroup-0080) çalışması olup, cT2-cT4a invaziv mesane tümürlü 307 hasta, sadece sistektomi (n=154) ve 3 kür neoadjuvan MVAC sonrası sistektomi (n=153) kollarına randomize edilmiştir (4). Randomizasyon 11 yıl sürmüştür. Bu çalışma, NAKT alan hastaların, sadece sistektomi alanlara göre sağka-

lım avantajına sahip olduğunu göstermiştir. 8 yılı aşan takip sonrası, ortanca sağkalım zamanı sistektomi kolunda 46 ay iken, NAKT kolunda 77 ay olarak bulunmuştur (p=0.06). 5 yılda NAKT kolundaki hastaların %57'si sağ iken, sadece sistektomi kolundakilerin %43'ü sağdır (p= 0.06). NAKT kolunda 54, sistektomi kolunda 77 hasta mesane kanserine bağlı olarak ölmüştür (p=0.002). Bu, mortalite de

“NAKT'nin sağkalım avantajı özellikle tümörün pT0'a (sistektomi materyalinde tümör olmaması) indirgenmesi ile direkt ilgilidir. Genel olarak pT0 çıkan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %85'dir. NAKT hastalarında, pT0 çıkma oranı %38 iken, TUR sonrası sadece sistektomi yapılanlarda pT0 çıkma oranı %15'dir (p<0.001). Yani NAKT alanlarda pT0 çıkma olasılığı istatistikî olarak daha yüksek olup, bu da NAKT kolundaki daha iyi sağkalıma eşlik etmektedir. NAKT ile elde edilen bu sağkalım avantajı, ekstrevezikal hastalığı (cT3 ve cT4) olanlarda daha da belirgindir”

%14'lük azalma, 5 yıllık sağkalım oranında da %5'lik NAKT lehine artma anlamına gelir. Bu çalışmada NAKT'nin sağkalım avantajı özellikle tümörün pT0'a (sistektomi materyalinde tümör olmaması) indirgenmesi ile direkt ilgilidir. Genel olarak pT0 çıkan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %85'dir. NAKT hastalarında, pT0 çıkma oranı %38 iken, TUR sonrası sadece sistektomi yapılanlarda pT0 çıkma oranı %15'dir ($p<0.001$). Yani NAKT alanlarda pT0 çıkma olasılığı istatistik olarak daha yüksek olup, bu da NAKT kolundaki daha iyi sağkalıma eşlik etmektedir. NAKT ile elde edilen bu sağkalım avantajı, ekstrasvezikal hastalığı (cT3 ve cT4) olanlarda daha da belirgindir. T3 veya T4a olup neoadjuvan MVAC sonrası sistektomi yapılan 92 hastada ortanca sağkalım zamanı 65 ay iken, yine T3 veya T4 olan ve sadece sistektomi yapılan 93 hastada ortanca sağkalım zamanı 24 aydır ($p=0.04$). Klinik T2 tümörlerde 5 yıllık sağkalım sadece %5 iyileşmişken, klinik T3b-T4'de 5 yıllık sağkalım %20 iyileşmiştir. Bu çalışmada ortaya çıkan bir diğer önemli bulgu da NAKT'nin hastaların sistektomiye gitmesine engel olmadığı ve NAKT'nin cerrahi komplikasyon oranlarında artışa da neden olmadığıdır. Ayrıca hiçbir hastada kemoterapiye bağlı ölüm gelişmemiştir. Yine MD Anderson Cancer Center'da yapılan bir başka çalışmada da NAKT'nin perioperatif mortalite ve morbiditeyi artırmadığı bildirilmiştir (13).

Nordic sistektomi 1 çalışmasında 311 hasta sisplatin + adriamisin NAKT'si + preoperatif RT sonrası sistektomi koluna ve kemoterapisiz sadece preoperatif RT sonrası sistektomi koluna randomize edilmişlerdir (14). 5 yıllık kansere özgü sağkalım NAKT kolunda %64 iken diğer kolda bu oran %54'dür ($p=0.1$). Genel sağkalım açısından T1-T2 hastalarda iki kol farklı değilken, T3 ve T4a hastalarda NAKT lehine %15'lik fark bulunmuştur ($p=0.03$). Aynı çalışma grubunun Nordic sistektomi 2 çalışmasında 317 hasta sisplatin + metotreskat NAKT'si sonrası sistektomi ve kemoterapisiz sadece sistektomi kollarına randomize edilmişlerdir. Bu çalışma sonunda iki grup arasında sağkalım farkı bulunmamıştır (15). Öte yandan Nordic 1 ve 2 birlikte analiz edildiğinde, NAKT kolu yine avantajlı bulunmuştur (5 yıllık sağkalım %56'ya %48 NAKT lehine, $p=0.049$, $HR=0.80$) (16).

Kuzey İtalya'dan GUONE Grup çalışmasında 206 hasta sistektomi ve 4 kür neoadjuvan MVAC + sistektomi kollarına randomize edilmiş ve 3 yıllık sağkalımda istatistik bir fark bulunmamıştır (3 yıllık sağkalım NAKT kolunda %62, saf sistektomi kolunda %68) (17). Yine standart kolda tek başına sistektomi ya da tek başına radyoterapiyi ya da radyoterapi ile sisplatin kombine olarak bulunduran ve diğer

kola neoadjuvan olarak kombine kemoterapiyi koyan randomize başka çalışmalarda da sağkalım avantajı bulunmamıştır (18, 19). Bu da standart tedaviyle kıyaslandığında, NAKT'nin %10'luk avantajını gösterebilmek için, randomize çalışmaların yaklaşık 1000 hastaya ihtiyaç göstermesinden kaynaklanıyor olabilir.

NAKT ile ilgili Metaanalizler

Tüm bu çalışmalara yaklaşık 3000 hasta konulmasına karşın, NAKT'nin gerçek etkinliğinin tam aydınlatılamaması üzerine, metaanalizlere baş vurulmuştur. Bu metaanalizlerden biri Advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration'ın 2003'deki 10 NAKT çalışmasını içeren metaanalizdir (20). Bu metaanaliz tüm randomize çalışmaların %88'ini kapsamakla beraber SWOG çalışması bu analizde yoktur ve hastaların çoğu EORTC/MRC hastalarıdır. Hasta sayısı 2688 olup, hem sisplatinli kombine kemoterapi verilmiş olanlar, hem de tek

“NAKT ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların metanalizinin yapıldığı bir başka çalışmada, 16 randomize çalışmanın 11'i gerçek analize uygun bulundu (21). Analiz edilen hasta sayısı 2605 olup, sonuçta NAKT'nin ölüm riskinde %10 azalma sağladığı ve bunun da %5'lik sağkalım avantajına eşdeğer olduğu (%50'ye karşı %55 sağkalım, $HR=0.9$, $p=0.02$) bildirildi. Analize alınan 11 çalışmadan, tek başına sisplatin kullanılan 3 çalışmada sağkalım avantajı yokken, sisplatin bazlı kombine kemoterapi verilen 8 çalışmada net sağkalım avantajı %6.5 (%50'ye karşı %56.5) idi ($HR=0.87$, $p=0.006$). NAKT ile ilgili mortalite ise %1.1 olarak bulundu (21).”

ajan sisplatin verilmiş olanlar, NAKT kolunda yer almıştır. Sonuçta NAKT kolunda, kontrol koluna göre ölüm riskinde %9'luk rölatif azalma saptanmıştır. Kombine NAKT verilmiş çalışmalarda ölüm riskinde rölatif azalma etkisi %13 olup ($p=0.016$) daha belirgindir ve bu da 5 yılda %5'lik mutlak sağkalım avantajı olarak karşımıza çıkmaktadır (20).

NAKT ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların metaanaliz yapıldığı bir başka çalışmada, 16 randomize çalışmanın 11'i gerçek analize uygun bulundu (21). Analiz edilen hasta sayısı 2605 olup, sonuçta NAKT'nin ölüm riskinde %10 azalma sağladığı ve bunun da %5'lik sağkalım avantajına eşdeğer olduğu (%50'ye karşı %55 sağkalım, $HR=0.9$, $p=0.02$) bildirildi. Analize alınan 11 çalışmadan, tek başına sisplatin kullanılan 3 çalışmada sağkalım avantajı yokken, sisplatin bazlı kombine kemoterapi verilen 8 çalışmada net sağkalım avantajı %6.5 (%50'ye karşı %56.5) idi ($HR=0.87$, $p=0.006$). NAKT ile ilgili mortalite ise %1.1 olarak bulundu (21).

ABC meta-analysis collaboration 2005 yılında bu kez SWOG çalışmasının hastalarının verilerini de içeren ve tüm randomize hastaların %98'ini kapsayan metaanalizi yaptı (22). 11 çalışmadaki 3005 hastanın bireysel verileri değerlendirildi. Sonuçta sisplatin bazlı kombine NAKT ile mortalite riskinde %14'lük azalma ve anlamlı sağkalım avantajı bulundu ($HR=0.86$, $p=0.003$) Bu değerler 5 yıllık sağkalımda %5'lik avantaja eşdeğer olup, genel sağkalım 5 yılda %45'den %50'ye çıkmış oluyordu. Hastalısız sağkalım açısından da sisplatin bazlı kombine KT %9'luk mutlak avantaja sahipti ($HR=0.78$, $p<0.0001$). Bu veriler NAKT'nin gerçek etkinliğinin ne kadar olduğunu belgeleyen verilerdi. Enteresan nokta ise tek ajanlı sisplatin ile NAKT alan hastaların, bu tedaviyi almayan kontrol grubuna göre daha dezavantajlı bulunmasıydı. Kombine NAKT alanlarla tek ajan sisplatin alanlar kıyaslanınca iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0.029$). Bu metaanalizin önemli sonuçlarından biri de NAKT etkisinin lokal tedaviden etkilenmemesi idi. Yani lokal tedavi ister sistektomi, ister radyoterapi, isterse de bunların kombinasyonu olsun, NAKT etkisi değişmiyordu ($p=0.656$) (22).

NAKT'ye tümörün verdiği cevap sağkalım açısından önemli midir? Splinter ve ark. NAKT sonrası sistektomi yapılan 147 hastayı incelediğinde, sistektomi sonrası patolojik evresi $\leq pT1$ çıkanlarda ve $\geq pT2$ çıkanlarda 5 yıllık sağkalımı sırasıyla %75 ve %20 olarak bulmuştur (23). MD Anderson Kanseri Merkezi'nin ve SWOG'un serilerinde en iyi sağkalım pT0 çıkan hastalarda sağlanmış ve 5 yıllık sağkalım oranları pT0 hastalar için bu iki seride %88 ve %85 olarak bildirilmiştir (4, 13). Tüm bu çalışmalar

Tablo 2. Adjuvan kemoterapi ile ilgili randomize çalışmalar

Çalışma	Hasta Sayısı	Adjuvan Kemoterapi	Sağkalım Avantajı
Skinner ve ark (27)	91	Sisplatin + doksorubisin + siklofosfamid	Var
Stockle ve ark (28)	49	MVAC	Var
Studer ve ark (32)	91	Sisplatin	Yok
Bono ve ark (31)	83	Sisplatin + metotreksat	Yok
Freiha ve ark (30)	50	CMV	Yok
Otto ve ark (33)	108	MVEC	Yok

“NAKT ile ilgili tüm olumlu sonuçlara karşın, sistektomi mortalitesinin çok düşük olması ve ortotopik mesane uygulamaları nedeniyle, çoğu ürolog opere edilebilir invaziv mesane kanseri olan hastasına NAKT verme konusunda çekinceli davranmaktadır. Çoğu makale sistektominin hala altın standart olduğunu ve diğer tedavilerin bununla kıyaslanması gerektiğini vurgulamaktadır.”

NAKT sonrası yapılan sistektominin patolojik evresinin sağkalım için prognostik öneme sahip olduğunu göstermektedir.

NAKT'ye yanıt öngörülebilir mi? Bu konuda Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nden (MSKCC) araştırmacılar, 90 hastada NAKT'ye yanıtı öngörmede p53'ün değerini araştırmışlar ve bu 90 hastayı p53 boyanmasına göre p53'ü (-) ve p53'ü (+) olanlar diye sınıflandırmışlardır (24). Nükleer boyanma için sınır değer olarak %20'yi kriter almışlardır. Sonuçta, P53 (-) olanların (+) olanlardan daha iyi sağkalıma sahip olduğunu bildirmişlerdir. T2 ve T3a tümörülerde 5 yıllık sağkalım p53 (-) ise %77, p53 (+) ise %41 olarak bulunmuştur (24). Bu çalışmanın başka çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç: Neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapi invaziv mesane kanserinde genel sağkalımı artırır. Bu olumlu etki çok yüksek oranlarda olmamakla beraber tedavide bir avantajdır. Ancak bu olumlu etki 20 hastaya NAKT verilmesi ve bunlardan sadece 1'inde

sağkalım avantajı elde edilmesi (%5) şeklinde yorumlanabilir. Bu, ya NAKT'deki ajanların zayıflığından ya da bu çalışmaların yeterince iyi planlanmamasından kaynaklanıyor olabilir. Zira NAKT çalışmalarına T2 hastalar da dahil ediliyor. Oysa T2'lerin yaklaşık %75-80'i zaten sistektomi ile hastalısız sağ kalıyorlar. Bu T2 hastalar, yüksek progresyon riski taşıyan hastalarla (T4 veya N+) birlikte ele alındığında, kemoterapinin avantajını ve etkisini gölgeliyor olabilirler. **Öte yandan, NAKT definitif tedavinin gecikmesinin kötü etkisi olmadan uygulanabilmiştir.** Ancak metaanalizler sonucu elde edilen avantajın maliyeti, uygulanan KT'nin toksisitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkisi hakkında yeterli veri yoktur. Optimal kemoterapi rejimi bilinmemekte ve NAKT'de yeni rejimlerin randomize çalışmalarda test edilmesi gerekmektedir. **NAKT ile ilgili tüm olumlu sonuçlara karşın, sistektomi mortalitesinin çok düşük olması ve ortotopik mesane uygulamaları nedeniyle, çoğu ürolog opere edilebilir invaziv mesane kanseri olan hastasına NAKT verme konusunda çekinceli davranmaktadır. Çoğu makale sistektominin hala altın standart olduğunu ve diğer tedavilerin bununla kıyaslanması gerektiğini vurgulamaktadır.**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda biz, kombine sisplatin bazlı NAKT'yi, klinik evrelendirmesinde belirgin ekstrevezikal yayılımı olanlara ve/veya lenf nodu tutulumu olanlara önermekteyiz. Bunun dışındaki invaziv mesane kanserli hastalarda NAKT'siz radikal sistektomi öncelikli tercihimiz oluyor.

Adjuvan Kemoterapi (ADKT)

Ortotopik mesane uygulamalarının artması ve sistektomi morbiditesinde azalma, invaziv mesane kanserli hastaların sistektomiye eskiye kıyasla daha kolay kabul etmesini sağlamıştır. Bu da önce sistektomi uygulanmasını, sonrasında patoloji sonucuna göre nüks riski yüksek kişilere ADKT uygu-

lanmasını öne çıkarmıştır. ADKT genellikle sistektomi sonrası patolojisi pT3-pT4a ve/veya pN+,M0 hastalarda, nüksü geciktirmek veya engellemek ve sağkalımı uzatmak amacıyla kullanılmaktadır (10-12).

ADKT avantajları; kemoterapinin patolojik evresi bilinen hastaya veriliyor olması ve definitif tedavi olan sistektominin geciktirilmemiş olmasıdır. **ADKT'nin dezavantajları** ise, preoperatif mikrometastazları olan hastalarda sistemik kemoterapinin geciktirilmiş olması, kemoterapiye cevabı takip edecek lezyonun olmaması ve sistektomi sonrası kemoterapiyi uygulama zorluğu şeklinde sıralanabilir (10-12). ADKT genelde sistektomiden 6-12 hafta sonra uygulanmaktadır.

“Ortotopik mesane uygulamalarının artması ve sistektomi morbiditesinde azalma, invaziv mesane kanserli hastaların sistektomiye eskiye kıyasla daha kolay kabul etmesini sağlamıştır. Bu da önce sistektomi uygulanmasını, sonrasında patoloji sonucuna göre nüks riski yüksek kişilere ADKT uygulanmasını öne çıkarmıştır. ADKT genellikle sistektomi sonrası patolojisi pT3-pT4a ve/veya pN+,M0 hastalarda, nüksü geciktirmek veya engellemek ve sağkalımı uzatmak amacıyla kullanılmaktadır (10-12).”

“ADKT ile ilgili olarak akla gelebilecek bir soru ‘üriner diversiyon şekli ADKT verme kararını etkiler mi?’ sorusudur. Bu soruya cevap bulabilmek için, Manoharan ve ark. ADKT verilen ileal konduitle 25, ortotopik mesane yapılmış 15 hastayı kemoterapiye bağlı toksisite açısından karşılaştırmışlardır. Sonuçta iki grup arasında bir fark bulmamışlardır. Her iki grupta da kemoterapiye bağlı ölüm olmamış, ciddi organ toksisitesi oluşmamıştır. Bu çalışma sonucunda, ADKT gerekebilecek hastalarda, sadece ADKT gerekecek diye, ortotopik mesaneden uzak durulmaması gerektiği belirtilmiştir”

ADKT ile ilgili olarak akla gelebilecek bir soru ‘üriner diversiyon şekli ADKT verme kararını etkiler mi?’ sorusudur. Bu soruya cevap bulabilmek için, Manoharan ve ark. ADKT verilen ileal konduitle 25, ortotopik mesane yapılmış 15 hastayı kemoterapiye bağlı toksisite açısından karşılaştırmışlardır. Sonuçta iki grup arasında bir fark bulmamışlardır. Her iki grupta da kemoterapiye bağlı ölüm olmamış, ciddi organ toksisitesi oluşmamıştır. Bu çalışma sonucunda, ADKT gerekebilecek hastalarda, sadece ADKT gerekecek diye, ortotopik mesaneden uzak durulmaması gerektiği belirtilmiştir (25).

ADKT Çalışmaları

ADKT'nin etkin olabileceğine dair ilk bulgu, Logothetis ve ark.nın 1988'de yayınladığı nonrandomize çalışma sonucuna dayanır (26). Radikal sistektomi sonrası tümör nüksü açısından yüksek riskli hastaların değerlendirildiği bu çalışmada, ADKT alan 71 hastanın, izleme alınan 62 hastaya göre 2 yıllık hastaliksız sağkalımının çok daha iyi olduğu rapor edilmiştir (%70'e karşı %30 ADKT lehine, $p=0.00012$). Bu çalışmanın ardından, 1990'lı

yılların başından itibaren ADKT ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (Tablo 2).

ADKT ile ilgili ilk faz 3 prospektif randomize çalışma ise pT3-4 ve/veya N+ olan ve 91 hastayı içeren Skinner ve arkadaşlarının çalışmasıydı (27). Bu çalışmada ADKT olarak 4 kür sisplatin, adriamisin ve siklofosamidten oluşan CAP kemoterapisi kullanıldı. 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %51'e %34 ADKT lehine ($p=0.011$), 5 yıllık genel sağkalım oranları ise %44'e %35 yine ADKT lehine ($p=0.099$) idi. Ortanca sağkalım ADKT kolunda daha uzundu (4.3'e karşın 2.4 yıl). Bu çalışmanın eleştirilen yönleri; hasta sayısının azlığı, ADKT kolundaki hastaların yaklaşık yarısının KT almamış olması ve kullanılan istatistiki yöntemdir.

Bir diğer çalışmada pT3-4 ve / veya N+ hastalar 3 kür adjuvan MVAC (26 hasta) veya izleme (23 hasta) randomize edildi (28). Çalışmaya alınan hastaların %60'ında lenf nodu metastazı vardı ve çoğu T4 idi. 5 yıllık progresyonsuz sağkalımın %59'a karşı %13 ADKT lehine olması ($p=0.0015$) sonrası çalışma erken kapatıldı. Bu çalışmanın son güncellenmiş hali 2006'da yayınlandı ve 10 yıllık kansere özgü sağkalım %41.7'ye %17.4 ADKT kolu lehine idi ($p=0.007$) (29). Ancak 10 yıllık genel sağkalımda anlamlı fark yoktu ($p=0.069$). İzlem kolundaki hastalara nükste kemoterapi önerilmemiş olması, bu çalışmanın en önemli kusuru olup, ADKT etkinliği hakkında yorum yapmayı engellemiştir.

ADKT ile ilgili olarak, Freiha ve ark sistektomi patolojisi pT3b-pT4, N0/+ olan 50 hastayı adjuvan 4 kür CMV ve nükste kurtarma kemoterapisi kollarına randomize ettiler (30). Ortanca hastaliksız sağkalım 37 aya karşılık 12 aydı ve ADKT kolu lehine idi ($p=0.01$). Genel sağkalımda da ADKT daha iyi ise de (63 aya karşılık 36 ay) bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p=0.32$). Bu çalışma da hasta sayısının azlığı ve erken sonlandırılmış olması nedeniyle eleştirildi.

Bono ve ark patolojik olarak N0 olan sistektomi yapılmış invaziv mesane tümörlü 83 hastayı sistektomi sonrası izlem ve 4 kür sisplatin, metotreksat ADKT koluna randomize ettiklerinde, 18 ay sonunda ADKT lehine %10'luk hastaliksız sağkalım avantajı buldularsa da bu istatistiki olarak anlamlı değildi. (31)

Bu çalışmaların çoğu ADKT lehine sonuç vermiş olsa da, çalışmalardaki çeşitli sorunlar nedeniyle, ADKT'nin rutin kullanımı açısından yeterli kanıt oluşturamamaktadır. ADKT çalışmalarındaki sorunlar, çalışmalardaki hasta sayılarının az olması, bazı çalışmaların erken kapatılmış olması, çalışmaların istatistiki farkı gösterecek güçte olmaması, bazılarının analiz metodlarının uygun olmaması, bazılarının randomize olmaması, bazılarında hastaların

kurtarma (salvaj) kemoterapisi almamış olmasıdır. Ayrıca, ADKT kolundaki hastaların yaklaşık %30'u ADKT'yi almamıştır.

ADKT ile ilgili Metaanalizler

Tıpkı NAKT çalışmalarında olduğu gibi, ADKT ile ilgili yapılan çalışmalarda ADKT'nin gerçek etkinliğinin tam aydınlatılmaması üzerine metaanalizlere baş vurulmuştur.

ABC meta-analysis collaboration'ın ADKT ile ilgili metaanalizinde, randomize kontrolü 11 çalışma analize alındı (34). Ancak, bu 11 çalışmadan yalnızca 6'sında bireysel hasta sağkalım verileri analiz için uygundu. Bu 6 çalışmadan da 4'ü ara analiz sonucu erken sonlandırılmış çalışmalardı. Yine de metaanalize 491 hasta alındı ki bu tüm çalışmalardaki hastaların %66'sı idi. Metaanaliz sonucunda, ADKT alanlarda kontrol grubuna göre ölümden %25'lik azalma saptandı (HR=0.75). Bu 3 yıllık sağkalımda ADKT lehine %9'luk avantaja karşılık geliyordu ($p=0.019$). Fakat böyle bir avantajı %80 doğrulukla söyleye-

Her ne kadar metaanaliz sonucu ADKT lehine ise de, çalışmalardaki sorunlar nedeniyle şu an için 'ADKT sağkalım avantajı sağlar' ifadesini güvenle söyleyememekteyiz. Bu konuda bir ihtiyaç olan randomize, kontrollü, prospektif çalışma EORTC tarafından başlatıldı ve halen sürmektedir. EORTC'nin 30994 nolu bu çok merkezli çalışmasında, sistektomi sonucu pT3-4 ve / veya N+, M0 olan hastalar iki kola randomize edilmişlerdir. Bir kola sistektomi sonrası adjuvan 4 kür MVAC veya gemisitabin + sisplatin kemoterapisi verilmekte, diğer kola ise sistektomi sonrası nüks olduğunda geç kemoterapi verilmektedir

bilmek için 900 hasta gerekmektedir (34). Tüm bu sorunlar ADKT hakkında doğru yorum yapmamızı engellemektedir. Her ne kadar metaanaliz sonucu ADKT lehine ise de, çalışmalardaki sorunlar nedeniyle şu an için 'ADKT sağkalım avantajı sağlar' ifadesini güvenle söyleyememekteyiz. Bu konuda bir ihtiyaç olan randomize, kontrollü, prospektif çalışma EORTC tarafından başlatıldı ve halen

sürmektedir. EORTC'nin 30994 nolu bu çok merkezli çalışmasında, sistektomi sonucu pT3-4 ve / veya N+,M0 olan hastalar iki kola randomize edilmişlerdir. Bir kola sistektomi sonrası adjuvan 4 kür MVAC veya gemsitabin + sisplatin kemoterapisi verilmekte, diğer kola ise sistektomi sonrası nüks olduğunda geç kemoterapi verilmektedir. Bu çalışmada 5 yıllık genel sağkalımda %20'lik fark için

1344 hastaya gereksinim vardır ve halen çalışmaya hasta konulması devam etmektedir.

Görüldüğü gibi, ADKT ile ilgili son söz henüz söylenmemiştir. EORTC çalışması ve belki başka randomize geniş serili çalışmalar, bu konuda biz ürologların daha doğru bilgilendirmesini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Stein JP, Lievskosky G, Cote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive mesane cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666-75.
2. Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol* 2003;169(3):943-5.
3. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001;165(4):1111-6.
4. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349(9): 859-66.
5. Hall RR. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: 178A abstract 710.
6. Yagoda A. Phase II trial with cis dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1565-72.
7. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1066-73.
8. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS et al. Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern California Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3(11):1463-70.
9. 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(17):3068-77.
10. Sternberg CN. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol* 2007;34(2):122-8.
11. Herr HW, Dotan Z, Dotan SM et al. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2007; 177(2):437-43.
12. Drecier R. Chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer in the perioperative setting: current standards. *Urol Oncol* 2007; 25(1):72-5.
13. Millikan R, Dinney C, Swanson D et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001;19(20):4005-13.
14. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996;155(6):1903-6.
15. Sherif A, Rintala E, Mestad O et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer – Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36(6):419-25.
16. Sherif A, Rintala E, Mestad O et al. Neoadjuvant platinum based combination chemotherapy improves overall survival in patients with locally advanced bladder cancer: a metaanalysis of two Nordic collaborative studies of 620 patients. *J Urol* 2003;169:307A.
17. Bassi P, Pagano F, Pappagallo G et al. Neoadjuvant MVAC of invasive bladder cancer: the GUONE multicenter phase III trial. *Eur Urol* 1998; 33(s1):142.
18. Sengelov L, von der Maase H, Lundbeck F et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol* 2002;41(5):447-56.
19. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16(11):3576-83.
20. Advanced Bladder Cancer Metaanalysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2003;361:1927-34.
21. Winquist E, Kircher TS, Segal R et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):561-9.
22. Advanced Bladder Cancer Metaanalysis Collaboration. 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* 2005;48(2):202-5.
23. Splinter TA, Scher HI, Denis L et al. The prognostic value of the pathological response to combination chemotherapy before cystectomy in patients with invasive bladder cancer. European Organization for Research on Treatment of Cancer-Genitourinary Group. *J Urol* 1992 Mar;147(3):606-8.
24. Sarkis AS, Bajarin DF, Reuter VE et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1384-90.
25. Manoharan M, Reyes MA, Kava BR et al. Is adjuvant chemotherapy for bladder cancer safer in patients with an ileal conduit than a neobladder? *BJU Int* 2005;96(9):1286-9.
26. Logothetis CJ, Johnson DE, Chong C et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update. *J Clin Oncol* 1988;6(10):1590-6.
27. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* 1991;145(3):459-64.
28. Stockle M, Meyenburg W, Welke S et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153(1):47-52.
29. Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 200;97(1):42-7.
30. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155(2):495-9.
31. Bono AV, Benvenuti C, Reali L et al. Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian Uro-Oncologic Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res* 1989;303:533-40.
32. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994;152(1):81-4.
33. Otto T, Borgemann C, Kregg S. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer (pT3/pN1-2,M0): a phase III study. *Eur Urol* 2001;39 (S5):147.
34. Advanced Bladder Cancer Metaanalysis Collaboration. 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* 2005;48(2):189-199