

Mesane kanserli hastalarda gemcitabin ile cisplatin kombinasyonunun, metotrexate, vinblastin, doxorubicine ve cisplatin kombinasyonu ile uzun süreli hayatta kalım süresi sonuçlarının randomize karşılaştırılması

Dr. Sinan Ekici, Dr. Alper Eroğlu

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer

von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore M, Zimmermann A, Arning M

J Clin Oncol 2005;23:4602-4608.

ABSTRACT

Purpose: To compare long-term survival in patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium treated with gemcitabine/cisplatin (GC) or methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin (MVAC).

Patients and Methods: Efficacy data from a large randomized phase III study of GC versus MVAC were updated. Time-to-event analyses were performed on the observed distributions of overall and progression-free survival.

Results: A total of 405 patients were randomly assigned: 203 to the GC arm and 202 to the MVAC arm. At the time of analysis, 347 patients had died (GC arm, 176 patients; MVAC arm, 171 patients). Overall survival was similar in both arms (hazard ratio [HR] 1.09; 95% CI, 0.88 to 1.34; $P = .66$) with a median survival of 14.0 months for GC and 15.2 months for MVAC. The 5-year overall survival rates were 13.0% and 15.3%, respectively ($P = .53$). The median progression-free survival was 7.7 months for GC and 8.3 months for MVAC, with an HR of 1.09. The 5-year progression-free survival rates were 9.8% and 11.3%, respectively ($P = .63$). Significant prognostic factors favoring overall survival included performance score (> 70), TNM staging (M0 v M1), low/normal alkaline phosphatase level, number of disease sites (\leq three), and the absence of visceral metastases. By adjusting for these prognostic factors, the HR was 0.99 for overall survival and 1.01 for progression-free survival. The 5-year overall survival rates for patients with and without visceral metastases were 6.8% and 20.9%, respectively.

Conclusion: Long-term overall and progression-free survival after treatment with GC or MVAC are similar. These results strengthen the role of GC as a standard of care in patients with locally advanced or metastatic TCC.

Amaç: Ürotelyumun lokal ileri evre ve metastatik transisyonel hücreli karsinomu nedeniyle Gemcitabin/cisplatin (GC) veya met-

hotrexate/vinblastin/doxorubicine/cisplatin (MVAC) ile tedavi edilen hastaları uzun dönem sağkalım süreleri açısından karşılaştırmak

Hastalar ve Metodlar: GC vs MVAC geniş randomize faz III çalışmasının etkinlik verileri güncellendi. Zaman-olay analizleri, genel ve progresyonsuz sağkalım sürelerinin dağılımları incelenerek gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Toplam 405 hastanın 203'ü GC koluna ve 202'si MVAC koluna randomize edildi. Analiz anında 347 hasta ölmüştü (GC kolunda 176 hasta, MVAC kolunda 171 hasta). Genel sağkalım süreleri (GC için medyan 14 ay ve MVAC için 15.2 ay) her iki kolda da birbirine benzerdi (risk oranı (HR) 1,09;%95CI, 0,88 den 1,34; $P = .66$). 5 yıllık genel sağkalım yüzdeleri sırasıyla %13 ve %15.3 idi ($P = .53$). Medyan progresyonsuz sağkalım süreleri GC için 7.7 ay ve MVAC için 8.3 ay idi (HR değeri 1.09). 5 yıllık progresyonsuz sağkalım yüzdeleri sırasıyla %9.8 ve 11.3 idi ($P = .63$). Genel sağkalım süresini arttıran önemli prognostik faktörler performans skoru (> 70), TNM evrelemesi (M0 v M1), düşük/normal alkalin fosfataz seviyesi, hastalık odaklarının sayısı (\leq üç), ve visseral metastazların yokluğunu içerir. Bu prognostik faktörlere göre ayarlama yapıldığında HR değeri genel sağ kalım için 0.99 ve progresyonsuz sağkalım için 1.01 idi. Visseral metastaz varlığında ve yokluğunda 5 yıllık hayatta kalım yüzdeleri sırasıyla %6.8 ve %20.9 idi.

Yorum: GC veya MVAC tedavisinden sonra uzun süreli genel ve progresyonsuz sağ kalım süreleri birbirine benzerdir. Bu sonuçlar lokal ileri evre ve metastatik TCC hastalarının tedavisinde GC'nin standart tedavi olarak etkinliğini güçlendirmektedir.

ÖZET

Kombinasyon kemoterapileri inoperabl lokal ileri evre veya metastatik mesane tümörlerinde tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. Faz 3 çalışmalarındaki yüksek başarı oranı nedeniyle MVAC rejimi sıklıkla kullanılır olmuştur. Bununla birlikte MVAC tedavisinde yüksek tok-

sisite ve %3-4'lere ulaşan toksik ölüm oranı görülmektedir. Bu nedenle daha iyi sağkalım süresi sağlayabilecek veya benzer sağkalım sürelerini MVAC'a göre daha az toksisite ile verebilecek alternatif terapi yöntemlerine ihtiyaç doğmuştur.

GC'nin kullanıldığı birkaç faz II mesane tümörü çalışmasından elde edilen sonuçlardan cesaret alınarak lokal ileri evre ve metastatik mesane tümürlü hastalarda GC ve MVAC tedavi protokollerinin etkinliklerini karşılaştıran 405 hastayı (lokal ileri evre (T4b,N2 veya N3) veya metastatik (M1)) içeren uluslararası, randomize faz III çalışması yapılmıştır (1). Hastaların 137'si lokal ileri evre (%34) ve 268'i metastatik (%66) evre hastalığa sahipti. Visseral metastaz toplam 132 hastada (%33) vardı.

GC kolundaki hastalar 1000mg/m² gemcitabin 1, 8 ve 15. günlerde (30-60 dakikada) ve 70mg/m² cisplatin 2. günde aldılar. MVAC kolundaki hastalar 1, 15 ve 22. günlerde 30mg/m² metotrexate; 2, 15 ve 22. günlerde 3mg/m² vinblastin; 2. günde 30mg/m² doxorubicin; ve 2. günde 1-8 saatte infüzyon halinde 70mg/m² cisplatin tedavisi aldılar. Sikluslar her 28 günde bir tekrarlandı. Her iki kolda da kemik iliği rezervleri uygun olmadıkça sikluslar başlatılmadı ve eğer herhangi bir siklus 4 haftadan fazla ertelendi ise hasta çalışma dışı bırakıldı. Tedavi esnasında hastalık progresyonu, kabul edilemez toksisite, hastanın kendi doktorunun veya sponsorunun isteği üzerine yarıda bırakılması gibi durumlar dışında, hastalar maksimum 6 siklus içeren tedavi aldı. Gerekli durumlarda kan transfüzyonu, antiemetikler ve analjezikler gibi destekleyici tedavilere izin verildi. Her iki kolda da filgrastim gibi büyüme faktörlerinin profilaktik kullanımına izin verilmedi. Çalışma boyunca başka herhangi bir antineoplastik ilaç kullanılmadı.

Medyan takip süresi 19 ay olan bu ilk çalışma tekrar ele alınıp uzun takipte iki grup tedavi protokolü arasında bir fark olup oluşmadığını incelemek için, en son hastanın çalışmaya katılımından sonraki 5 yılı içerecek şekilde 5 yıllık genel sağkalım ve progresyona kadar geçen süre açısından bir güncelleme analizi yapılmıştır. Ayrıca, ilk raporda belirtilen hasta karakteristiklerinin prognostik faktör olarak önemli olup olmadıkları incelenmiştir.

İlk çalışmanın analizinde 274 hasta ölmüştü (GC, 39 hasta; MVAC, 135 hasta). Bu çalışmadaki uzun dönem sağkalım analizinde ölen hasta sayısı 347 idi (GC, 176 hasta; MVAC, 171 hasta). Nisan 2004 itibarıyla 58 hasta hala hayattaydı. (GC, 27 hasta; MVAC, 31 hasta); GC kolundan 16 hasta, MVAC kolundan 21 hasta hala komplet remisyonda idi.

İlk çalışma genel sağkalım (GC:13,8 ay; MVAC:14,8 ay), progresyona kadar geçen süre (GC: 7,4 ay; MVAC: 7,4 ay) ve tedaviye cevap oranları (GC:%49,4; MVAC:45,7) açısından iki tedavi kolunda benzer etkilerin olduğunu göstermektedir. Şimdiki analizde uzun dönem sağkalım süreleri her iki kolda da benzerdi (p =0.66). Ortalama sağkalım süresi GC kolunda 14 ay, MVAC kolunda 15.2 aydı. Ayrıca 24., 48. ve 60. aylarda da sağkalım oranlarında farklılık önemli bulunmadı.

Önemli prognostik faktörlerin sağkalıma olan etkileri çok değişkenli analiz yöntemiyle incelendiğinde Karnofsky performans skalası (>70), TNM sınıflaması (M0 v M1), düşük/normal alkalin fosfataz seviyesi, hastalık odaklarının sayısı (≤ üç) ve visseral metastazların yokluğu bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi. Seçilen tedavi protokolü analize eklendiğinde genel sağkalım süresine prognostik bir etkisi yoktu. Yine her iki kolda da benzer sağkalım süreleri vardı.

İlk analizde progresyon gösteren veya ölen 334 hasta ile (GC, 171; MVAC, 163), bu çalışmanın analizindeki 362 hasta (GC, 184; MVAC, 178) değerlendirildiğinde her iki analizde de progresyonsuz sağkalım süreleri arasında iki tedavi kolu arasında fark olmadığı görülmüştür (p =0.63). Progresyona kadar geçen medyan süre GC için 7,7 ay, MVAC için 8,3 aydı. 24., 48. ve 60. aylardaki karşılaştırmalar arasındaki fark önemsizdi.

Progresyonsuz sağkalım için bağımsız prognostik faktörler çok değişkenli analizde düşük Karnofsky performans skalası (<70), yüksek alkalin fosfataz, ölçülebilir hastalık, visseral metastazların varlığı, TNM sınıflaması (M1) ve hastalık odaklarının sayısı (>3) olarak belirlendi. Tedavi protokolü progresyonsuz sağkalım üzerine önemli bir farklılık oluşturmadı.

Sağkalım süresi için en yüksek prognostik değere sahip faktörler Karnofsky performans skoru ve visseral metastazların varlığıydı. Kemiğe, karaciğere veya akciğere visseral metastazı olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi 18,4 ay, 5 yıllık sağkalım oranı % 20,9 iken, visseral metastazı olan hastalarda bu değerler sırasıyla 10,3 ay ve %6,8 idi. Karnofsky performans skoru 80 ile 100 arası olan hastalar daha iyi bir seyir göstermekle beraber ortalama sağkalım süresi 16 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %16,5 olarak belirlendi.

Bu verilere ek olarak ilk çalışmada ortaya konulduğu gibi GC ile daha iyi güvenilirlik profili, MVAC'a göre belirgin derecede daha az febril nötropeni (%2'ye karşı %14), nötropenik sepsis (51'e karşı %12) ve grade ≥3 mukozit (%1'karşı %22) görülmüştür. Tedaviye bağlı mortalite oranları da GC grubunda %1 iken MVAC grubunda %3 bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışma lokal ileri ve metastatik mesane kanserli hastalarda GC ve MVAC tedavilerinin 5 yıllık sağkalıma katkılarının karşılaştırıldığı geniş, uluslararası, çok merkezli faz III çalışmadır. Bu çalışma da göstermiştir ki bazı hastalarda kemoterapi ile hastalık kontrolü ve kür alma şansı olabilmektedir. Ayrıca bu çalışma GC tedavi protokolünün genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından MVAC kadar etkili ve daha yüksek güvenilirlik profiline sahip olduğunu ortaya koymuştur (1). Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, daha önce yapılan faz II çalışmalardan elde edilen verileri de kanıtlar nitelikte olmuştur (2-5). Aynı çalışmanın uzun dönem sonuçlarının analizinin yapıldığı bu çalışma da GC tedavisinin lokal ileri ve metastatik mesane kanserli hastalarda standart tedavi seçeneği olabileceği fikrini desteklemektedir. Bununla birlikte GC'nin neoadjuvan ve adjuvan tedavideki yeri henüz netleşmemiş olup daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Lokal ileri evre ve metastatik mesane kanserinde yapılan en büyük faz III çalışma olma özelliğine sahip bu çalışma sonucunda daha önceki çalışmalarda belirlendiği gibi Karnofsky performans skoru ve visseral metastazlarının varlığı en önemli bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

Lokal ileri ve metastatik mesane kanserli hastaların kemoterapi ile tedavilerinde standart tedavi yöntemi MVAC'tır. Fakat bu rejimin bazı dezavantajları vardır. MVAC'ın sağladığı medyan sağkalım >13 ay, komplet remisyonun uzun süreli kalıcılığı sadece %3.7'dir. En önemli dezavantajı ise toksisitesidir. Nötropenik ateş %25, grade 2-3 mukozit %50, renal fonksiyonlarda azalma, işitme kaybı, periferik nöropati, tedaviye bağlı mortalite (%2-4) en önemli yan etkileridir. Bu tedavinin özellikle yaşlı popülasyona verildiği de dikkate alındığında bu dezavantaj daha önemli hale gelmektedir. Bu nedenlerle MVAC'ın toksisitesini azaltmak veya alternatif tedavi rejimleri geliştirme gayretleri devam etmektedir.

Genel olarak, lokal ileri evre ve metastatik mesane kanserli hastalarda GC ile tedavinin, MVAC ile yapılan tedaviye klinik olarak yakın sonuçlar vermesi nedeniyle, giderek artan bir kabul edilebilirlik seviyesine geldiği söylenebilir. Kolay uygulanabilirliğinin yanı sıra, 5 yıllık sağkalım verileri göz önüne alındığında, GC ile tedavinin daha iyi tolere edilebildiği ve güvenlik profilleri nedeniyle MVAC tedavisine alternatif olabileceği görülmüştür. Bununla birlikte inoperabl lokal ileri evre ve metastatik mesane kanserli hastalarda daha iyi sonuçların elde edilebileceği yeni etkili tedavi rejimlerine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-3077.
2. Stadler WM, Hayden A, von der Maase H, et al: Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urol Oncol* 2002;7:153-157.
3. von der Maase H, Andersen L, Crino L, et al: Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: A phase II clinical trial. *Ann Oncol* 1999;10:1461-1465.
4. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, et al: Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: A phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1999; 7:2876-2881.
5. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al: Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1921-1927.