

Lokal ileri mesane kanserinde neoadjuvan kemoterapi artı sistektominin sadece sistektomi ile karşılaştırılması

H. Barton Grossman MD, Ronald B.Natale MD, Catherine M.Tangen, Dr. PH, V. O. Speights, DO, Nicholas J. Vogelzan MD, Donald L.Trump MD, Ralph W.de Vere White MD, Michael F. Sarosdy MD, David P. Wood Jr, MD, Derek Raghavan MD, Ph.D, and E. David Crawford MD.

The New England Journal of Medicine, 349; 859-66, August,2003

Yorum: Dr. Yaşar Bedük

ÖZET

Giriş: Agresif lokal tedaviye ramen, lokal ileri mesane tümörleri metastaz için yüksek risk taşır. Bu çalışmada radikal sistektomi planlanan lokal ileri hastalarda neoadjuvan tedavinin sonuçlar üzerindeki etkisi araştırıldı.

Metod: Kas invazif mesane kanseri olan (T2-T4a) ve radikal sistektomi yapılması planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaşlarına (65 altı ve üstü) ve evrelerine (yüzeysel kas veya daha derin tutulum) göre gruplara ayrıldılar ve tek başına sistektomi ile 3 kür methotrexate, vinblastine, doxorubicin ve cisplatin'den oluşan kemoterapi ve sonrasında sistektomi şeklinde iki gruba randomize edildiler.

Bulgular: 11 yıllık periyotta 317 hasta kaydedildi. Bunların 10 tanesi protokole uygun değildi. 154'üne sadece sistektomi, 153'üne kombinasyon tedavisi verildi. Sadece cerrahi uygulanan hastalarda ortalama sağkalım 46 ay, kombinasyon tedavisi alanlarda ise 77 ay bulundu ($p=0.06$, iki kollu stratifiye log-rank testine göre). Her iki grupta da sistektomi spesmeninde rezidüel kanser olmaması sağkalımı arttıran bir faktör olarak bulundu. Kombinasyon tedavisi uygulanan grupta rezidüel hastalık bulunmama oranı önemli ölçüde daha yüksekti (%38 vs. %15, $p<0.001$).

Sonuçlar: Lokal ileri mesane kanserlerinde sadece radikal sistektomi yapılan gruba göre neoadjuvan M-VAC tedavisi ile birlikte sistektomi yapılan grupta rezidüel kanserin elimine edilmesi olasılığı ve sağkalım daha yüksek bulunmuştur.

Bu çalışma SWOG, Eastern Cooperative Oncology Group veya Cancer and Leukemia Group B ile afiliye olan 126 merkezde multisentrik olarak yapılmış ve çalışmaya 1987-1998 arasında T2-T4aN0M0 olan 317 mesane tümörlü hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın primer amacı sistektomiye M-VAC + sistektomi ile sağkalım açısından bir Faz III çalışmada karşılaştırmaktır. İkinci amaç ise neoadjuvan M-VAC'ın etkisini (down-staging) saptamak olmuştur. Tüm hastalara bilateral pelvik lenfadenektomi ile birlikte radikal sistektomi yapılmış; diversiyon için değişik teknikler kullanılmıştır (ileal-loop, kontinen kütanöz rezervuar, ortotopik mesane v.s.). Kombinasyon grubunda hastalar 28 günde bir 3 kür klasik anlamda M-VAC tedavisi almışlardır. Kriterlere tam uyan 307 hastanın 153'ü kombinasyon 154'ü ise sistektomi grubuna kaydedilmişti. İki grup yaş, seks ve tümör evreleri esas alındığında dengeliydi ve benzer özellikler göstermekteydi. Kemoterapi grubunda %33 oranında grade 4 (şiddetli) granülositopeni ve %17 oranında da grade 3 (orta) gastroentestinal toksisite saptanmıştır. M-VAC'a bağlı ölüm olmamış ve her iki grup arasında postoperatif komplikasyonların şiddeti bakımından bir fark görülmemiştir.

Kombinasyon grubunda 8.7 yıllık takipte 90 ölüm rapor edilirken, sistektomi grubunda 8.4 yıllık bir takip sonrası 100 ölüm görülmüştür. Sistektomi grubunda ortalama sağkalım 46 ay iken, kombinasyon grubunda bu süre 77 ay olmuştur. 5 yıllık izlem sonunda kombinasyon grubunda hastaların %57'si hayatta olup bu oran sistektomi grubunda %43 bulunmuştur ($p=0.06$). Stratifiye orantılı – hazard modeline göre sistektomi grubunda kombinasyon grubuna göre ölüm riski %33 daha fazla bulunmuştur.

İkinci objektife gelince, bu çalışma M-VAC'ın evre düşürmede etkili olduğunu göstermiştir. Cerrahi sırasında bu hastaların %38'inde T0 bulunmuştur. Beklenildiği gibi T2'de T3 ve T4a'ya göre bu oran daha yüksektir (%50 ve %30). Oysaki sistektomi grubunda bu oran sadece %15'tir ($p<0.001$). Yine beklenildiği gibi pT0 olan hastaların büyük bir oranı (%85) 5-yıllık sağkalım göstermiştir. Diğer taraftan bu çalışmada tedavi grubu ve stratifikasyon faktörleri arasındaki potansiyel ilişkiler araştırılmış (toplam sağkalım açısından) ve ne tümör evresi ne de yaşın tedavi ile önemli bir ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir.

YORUM

Bilindiği gibi lokal ileri mesane tümörlerinde neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin önemi uzun yıllardır tartışılmakta ancak bu tedavilerin surviyi arttırdığına dair ikna edici kanıt bulunamamaktadır (1). Adjuvan kemoterapi patolojik evre belirlendikten sonra verildiği için daha uygun hasta seçimi yapma şansına sahiptir. Ancak bazı hastalar bu tedaviyi radikal sistektomi sonrası alamamaktadır. Diğer taraftan neoadjuvan tedavideki sağkalım avantajı bugüne kadar bir çok çalışma ve metaanalizde değerlendirilmiş ve net bir çok kesin bir sonuç bulunamamıştır. Bu çalışma bugüne kadar neoadjuvan tedavinin sağkalım avantajını en net ve yüksek oranda gösteren çalışmadır. Daha önceleri bu tedavinin avantajını belirleyen çalışmalar olmakla beraber bunların sağkalım avantajları çok sınırlıdır. Örneğin EORTC'nin çalışmasında (2) kemoterapi grubunda ortanca sağkalım 44 ay iken sistektomi grubunda 37.5 bulunmuştur. Bu çalışmada 3-yıllık sağkalım kombinasyon grubunda %56 iken, diğer grupta %50 idi. Bu fark görüldüğü gibi neoadjuvan tedavinin verilmesini destekleyecek nitelikte bir fark değildir. Her ne kadar bu çalışmanın daha uzun takiplerinde (3) sağkalım avantajı istatistiksel oran düzeyini yakalamışsa da, bu çalışmadaki kadar yüksek bir farka ulaşmamıştır. Bu konuda yapılan bir metaanalizde Cis-platine dayalı neoadjuvan rejimlerin fayda sağladığı ancak bu faydanın az olduğu (%13 ölüm riskinde azalma ve toplam sağkalımda %5 artış) gösterilmiştir (4). Neoadjuvan tedavinin avantajlı olmadığını gösteren çalışmalar genelde tek veya ikili ilaç kullanan ve/veya Cis-platin içermeyen rejimlerdir.

“Bu çalışma gerek hasta sayısı, gerek takip süresi ve gerekse düzenlenme bakımından bu konuda bizlere ışık tutacak nitelikte bir çalışmadır. Çalışmanın seçkin kuruluşlar tarafından yapılması, yansız olması, risk faktörleri (yaş, evre v.s.) açısından her iki grubun dengeli dağılması ve hastaların çoğunun çalışmanın ilk yıllarında kaydedilmiş olması bu çalışmayı değerli ve inandırıcı kılan yönlerdir. Neoadjuvan tedavinin 33 ölüm riskini azaltması oldukça cesaretlendirici bir sonuçtur.”

Bu çalışma gerek hasta sayısı, gerek takip süresi ve gerekse düzenlenme bakımından bu konuda bizlere ışık tutacak nitelikte bir çalışmadır. Çalışmanın seçkin kuruluşlar tarafından yapılması, yansız olması, risk faktörleri (yaş, evre v.s.) açısından her iki grubun dengeli dağılması ve hastaların çoğunun çalışmanın ilk yıllarında kaydedilmiş olması bu çalışmayı değerli ve inandırıcı kılan yönlerdir. Neoadjuvan tedavinin %33 ölüm riskini azaltması oldukça cesaretlendirici bir sonuçtur. Ayrıca bu tedavide neoadjuvan tedavinin (M-VAC) ciddi bir morbiditesi olmadığı, sonraki sistektomiye engellemediği ve postoperatif komplikasyonlar bakımından diğer gruptan bir farklılık göstermediği de belirlenmiş; bu da neoadjuvan tedavinin potansiyel dezavantajını ekarte ettirmiştir.

Bu araştırmadaki diğer bir sonuç ta, M-VAC'ın evre küçültme konusundaki etkinliğinin bir anlamda kanıtlanmasıdır. Bu çalışmada primer evreye bağlı olmaksızın kemoterapi grubunda önemli ölçüde “down-staging” ve T0 olgusu saptanmıştır. Bu da, bu kemoterapinin sadece neoadjuvan bazlı değil, genel anlamda metastatik TCC hastalarındaki kullanımını haklı ve doğru kılan bir sonuçtur. Bugün uzun süreli sonuçlar olmasa da Gemcitabine+ Cisplatinium tedavisinin daha az morbid ama M-VAC ile eşit etkinlikte olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır; hatta bir anlamda bu tedavi M-VAC'ın yerini almış gibidir. Dolayısıyla bence Gemcitabine+ Cisplatinium kombinasyonu da aynı amaçla kullanılabilir ve M-VAC'a geri dönüş söz konusu olmamalıdır. Hiç şüphe yok ki bu rejimle yapılan benzeri çalışmaların uzun vadeli sonuçları bizi daha iyi yönlendirecektir.

Sonuç olarak, bu çalışma uzun süreden beri etkinliği tartışılan lokal ileri mesane tümörlerindeki sistektomi öncesi neoadjuvan tedavi konusuna çok değerli bir katkı sağlamış ve bu konuda dönüm noktası olabilecek bir sonucu yansıtmıştır. Bundan sonra bu alandaki neoadjuvan tedavinin daha çok kullanılacak olması hiç te şaşırtıcı olmayacaktır.

Kaynaklar

1. Natale RB. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Curr Oncol Rep* 2000;2:386-93
2. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354:533-40
3. Hall RR. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:178a.abstract
4. Vale C. Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration, Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis, *Lancet*, 361:1927-34, June 2003.